

۲۰۱۹

چاپ دوم

لاینگمن

جنین شناسی پزشکی

با مقدمه:

دکتر محمد رخشان

استاد دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

ترجمه:

دکتر رضا شیرازی

دانشیار علوم تشریحی دانشگاه علوم پزشکی ایران

دکتر شبنم بخشعلی زاده

استادیار بیولوژی تولید مثل دانشگاه علوم پزشکی زنجان



M B S
Medical Basic Science



زندگى صحت يکتا هر هنرمند در ماست
هر کس غم خوش خولند و از صحت رود

صحت نه پيوسته به جااست

خشم آتش بغم که مردم سپارند به ياد



۲۰۱۹

لاینگمن

جنین شناسی پزشکی

با مقدمه:

دکتر محمد رخشان

استاد دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

ترجمه:

دکتر رضا شیرازی

دانشیار علوم تشریحی دانشگاه علوم پزشکی ایران

دکتر شبنم بخشعلی زاده

استادیار بیولوژی تولید مثل دانشگاه علوم پزشکی زنجان

M B S
Medical Basic Science



سرشناسه	سادلر، تامس دبلیو.
عنوان و نام پدیدآور	Sadler, T. W. (Thomas W.)
مشخصات نشر	جنین‌شناسی پزشکی لانگمن ۲۰۱۹ / [تی. دبلیو سادلر] ؛ با مقدمه محمد رخشان؛ ترجمه رضا شیرازی، شبنم بخشعلی‌زاده.
مشخصات ظاهری	تهران: اندیشه رفیع، ۱۳۹۷.
شابک	۹۷۸-۹۶۴-۹۸۷-۸۵۲-۲
وضعیت فهرست نویسی	۲۹۲ص: (صورترنگی)، جدول(ترنگی)، نمودار(ترنگی).
پانداخت	۹۷۸-۹۶۴-۹۸۷-۸۵۲-۲
پانداخت	فیا
پانداخت	عنوان اصلی: Langman's medical embryology, 14th. ed., [2019]
پانداخت	کتاب حاضر در هراست‌های فلی تحت عنوان "روان‌شناسی پزشکی" ترجمه و منتشر شده و جان لانگمن مولف بوده است.
پانداخت	نمایه.
پانداخت	واژه‌نامه.
عنوان دیگر	روان‌شناسی پزشکی.
موضوع	روان‌شناسی انسانی
موضوع	Embryology, Human
موضوع	ناهنجاری اندامها
موضوع	Abnormalities, Human
شناسه افزوده	رخشان، محمد، ۱۳۱۹ - مقدمه نویسنده
شناسه افزوده	شیرازی، رضا، ۱۳۵۹ - مترجم
شناسه افزوده	بخشعلی‌زاده، شبنم، ۱۳۶۲ - مترجم
شناسه افزوده	لانگمن، جان - روان‌شناسی پزشکی
رده بندی کنگره	۱۲۹۷ ۱/۲۳۹۲ QM۶۰۱
رده بندی دیویی	۶۱۳/۶۲
شماره کتابشناسی ملی	۵۳۹۵۷۹۲



اندیشه رفیع ناشر کتب علوم پزشکی

نمایندگی های فروش:	
• بابل کتابسرای اندیشه	
• مشهد کتابفروشی مجد دانش	
معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد	
• تبریز کتابفروشی شیراز	
• شیراز کتابفروشی بابک	
• شیراز کتابفروشی نور دانش	
معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شیراز	
• کرمان کتابفروشی پایپروس	
• ارومیه کتابفروشی شهر کتاب پزشکی	
• اردبیل کتابکده خیام	
• اهواز کتابفروشی رشد	
• خرم آباد کتابفروشی نشر و قلم	
• زاهدان کتب پزشکی اطباء	
• گرگان کتابفروشی جلالی	
• قم کتابفروشی فاتوس اندیشه	
• شهرکرد کتابفروشی کالج	
• قزوین کتابفروشی حکیم	
• کاشان خانه کتاب (ساربوک)	
• همدان کتابفروشی دانشجو	
• یاسوج خانه کتاب	
• یزد کتابفروشی آرمان	
• اصفهان کتابفروشی کیا	
کتابفروشی پارسا	
• ایلام کتابفروشی رشد	
• کرمانشاه کتابفروشی دانشمند	
• زنجان کتابفروشی کسری	
• رشت کتابفروشی مزده	
• بروجرد کتابفروشی ولایت	
• چهارم کتابفروشی کلبه کتاب	
• سنندج کتابفروشی دانشمند	
• ساری کتب علوم پزشکی	

نام کتاب:	جنین‌شناسی پزشکی لانگمن ۲۰۱۹
مؤلف:	تی. دبلیو، سادلر
با مقدمه:	دکتر محمد رخشان
ترجمه:	دکتر رضا شیرازی، دکتر شبنم بخشعلی‌زاده
ناشر:	انتشارات اندیشه رفیع
طراح جلد و متن:	منصور عیوضی اینانلو
حروفچین و صفحه‌آرا:	محمد بهمنی
نوبت چاپ:	دوم ۱۳۹۸
شمارگان:	۱۰۰۰ جلد
لیتوگرافی:	ندای دانش
چاپ:	منصور
صحافی:	چاوش
شابک:	۹۷۸-۹۶۴-۹۸۷-۸۵۲-۲
بها:	۵۵۰۰ تومان

دفتر مرکزی: اندیشه رفیع

خیابان انقلاب - خیابان ۱۲ فروردین - خیابان شهدای ژاندارمری
مقابل اداره پست - ساختمان ۱۲۶ - طبقه دوم - تلفکس: ۶۶۹۵۰۳۹۳
تلفن: ۶۶۹۷۰۵۱۸-۶۶۹۷۰۵۱۷-۶۶۹۷۱۴۱۴

مقدمه مؤلف

یک از دستگاه‌های بدن توصیف شده است.

نکات بالینی: هر فصل این کتاب علاوه بر توصیف روند تکوین طبیعی، دارای نکات بالینی در کادرهای مخصوص است. این بخش جهت نشان دادن مسائل بالینی جنین‌شناسی و تأکید بر اهمیت درک وقایع تکوینی مهم در به دنیا آمدن یک نوزاد سالم طراحی شده است. برای به تصویر کشاندن این مفاهیم از تصاویر بالینی بیماران استفاده شده است. در ویرایش حاضر حجم این مطالب افزایش یافته و به روز شده‌اند.

ژنتیک: با توجه به اهمیت روزافزون ژنتیک و بیولوژی مولکولی در جنین‌شناسی و مطالعه ناهنجاری‌های مادرزادی، در این کتاب اصول پایه ژنتیک و بیولوژی مولکولی بحث شده است. در فصل اول مقدمه‌ای در مورد روندهای مولکولی ارائه شده و اصطلاحات مهم ژنتیک و بیولوژی مولکولی بحث شده است. مسیرهای کلیدی تکوین رویانی نیز ذکر شده‌اند. سپس در سرتاسر کتاب مسیرهای پیام‌رسانی اصلی و ژن‌های مهم که روند تکوین رویان را تنظیم می‌کنند، توضیح داده شده است.

برنامه هنری گسترده: حدود ۱۰۰ تصویر جدید برای افزایش آگاهی خوانندگان کتاب از موضوعات متن استفاده شده است. این تصاویر شامل نقاشی‌های چهار رنگ، میکروگراف‌های میکروسکوپ الکترونی اسکنینگ (SEM) و تصاویر بالینی می‌باشد. همچنین تصاویر مناسب جدید به ویژه در فصل ۱۸ برای به تصویر کشاندن مفاهیم نوین در تکوین دستگاه عصبی مرکزی، دیافراگم، گوش و سایر ساختارها اضافه شده است.

خلاصه: قسمت خلاصه در پایان هر فصل شامل مروری مختصر بر روی نکات مهم همان فصل است. اصطلاحات اصلی و کلیدی مشخص شده و در این خلاصه‌ها توضیح داده شده‌اند.

پرسش‌ها: این سؤالات توانایی دانشجویان را در به کارگیری اطلاعات ارائه شده در هر فصل می‌سنجد. پاسخ‌های تشریحی این سؤالات در ضمیمه آخر کتاب ارائه شده است.

واژگان: در آخر کتاب خلاصه‌ای از واژه‌های مهم جهت مراجعه سریع ارائه شده است. این واژه‌ها به تفصیل توضیح داده شده‌اند.

هر دانشجویی چه از طرف مادر خود، زمانی که دوران زندگی داخل رحمی را سپری می‌کرده است و چه از طرف فرد دیگری، با مسئله بارداری درگیر است. شما به عنوان یک فرد متخصص در حیطه بهداشت و سلامت با زنانی برخورد خواهید کرد که در سن باروری بوده و یا احیاناً باردار هستند و یا اینکه با مسئله فرزند خود در طی دوران بارداری خود یا همسر خود و یا با مسئله بارداری دوست خود درگیر هستید. در هر صورت، بارداری و تولد فرزندان به همه ما مربوط است و این مسئله زمانی که نتیجه بارداری مطلوب نباشد بارزتر می‌گردد. برای مثال، ۵۰ درصد همه رویان‌ها به طور خود به خودی سقط می‌شوند. بنابراین تولد زودرس و یا نقایص هنگام تولد دلیل اصلی مرگ نوزادان و ناتوانی‌های مادرزادی است. خوشبختانه روش‌های جدید نتایج نامطلوب بارداری را کاهش داده و متخصصین حوزه سلامت نقش اصلی را در این بین بازی می‌کنند. با این وجود دانش پایه رویان‌شناسی برای موفقیت در انجام این روش‌ها ضروری است. با داشتن چنین دانشی متخصصین قادر خواهند بود که نوزادان سالم‌تری را به دنیا بیاورند.

کتاب **جنین‌شناسی پزشکی لانگمن (Longman's Medical Embryology)** در کنار هدف خود که ارائه درک مناسبی از جنین‌شناسی و موارد بالینی مربوطه است، ویژگی مقرون به صرفه بودن یک کتاب مرجع را همراه با دیاگرام‌ها و تصاویر بالینی حفظ کرده است. در این کتاب با ارائه نمونه‌های بالینی متعدد ناشی از اختلالات روندهای تکوینی، بر مفاهیم پایه جنین‌شناسی تأکید شده است. ویژگی‌های آموزشی و روزآمد زیر در ویرایش چهاردهم کتاب روند آموزش و یادگیری دانشجویان را تسهیل کرده است:

سازمان‌دهی مطالب: کتاب جنین‌شناسی پزشکی لانگمن در دو بخش سازمان‌دهی شده است. بخش اول شامل نمای کلی از مراحل اولیه تکوین از گامتوژنیز تا دوره رویانی است. در بخش اول، فصولی در مورد نحوه تکوین جفت و جنین، تشخیص قبل از تولد و ناهنجاری‌های مادرزادی گنجانده شده است. در بخش دوم کتاب، روندهای اساسی رویان‌زایی برای هر

صورت پاورپوینت (همراه با نکات) هستند.

امیدوارم ویرایش چهاردهم کتاب جنین‌شناسی پزشکی لانگمن منبعی مناسب و مفید برای یادگیری جنین‌شناسی و موارد بالینی مرتبط با آن باشد. کتاب و وبگاه thePoint در کنار هم منبعی مناسب و نو برای آموزش در این حیطه فراهم ساخته است.

T.W. Sadler
Sheridan, MT

وبگاه thePoint: این وبگاه برای دانشجویان و مدرسین طراحی شده و شامل بانک سؤالات مشابه سؤالات USMLE می‌باشد. کمک‌های آموزشی برای مدرسین به صورت بانک تصاویر و مجموعه‌ای از توضیحات مربوط به موضوعات اصلی جنین‌شناسی در نرم‌افزار PowerPoint همراه با نکات مربوطه ارائه شده است.

در این ویرایش جدید و آنلاین، مدرسین قادر به دسترسی به بانک تصاویر و مجموعه مطالب جنین‌شناسی آرایه شده به

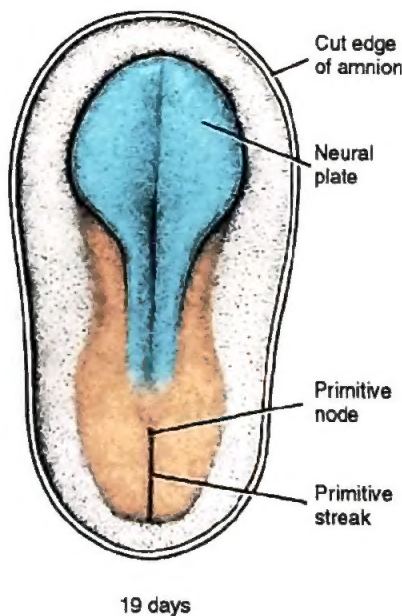
پلاکود: ضخیم‌شدگی موضعی در لایه اکتودرم رویانی که به ارگان یا گانگلیون حسی تکوین می‌یابد.

غزلی در وصف پلاکود

روزگاری یک صفحه پهنی از سلول‌ها بود،
سلول‌هایی که سرنوشتی نداشتند و در گمراهی به سر می‌بردند؛
اما یک روز سلول‌ها برخاستند و بر روی انگشتان پای خود ایستادند،
و نشان دادند که بهترین سلول‌ها هستند.

گستاخانه بانگ برآوردند که ما نسل برتر هستیم
و با غرور رمزهای خود را گشودند؛
اما خیلی زود آشکار شد که آنها همانند گوش نیستند
و سرنوشت آنها به عنوان پلاکود تغییر کرد.

با صدای بلند گفتند که رویای ما را حفظ کن،
اما به درخواست آنها توجهی نشد و زمان گذشت؛
اما امروز و در این زمان، آنها تغییر کرده‌اند
و به صفحه عصبی پهن تبدیل شده‌اند!



T.W. Sadler
Sheridan, MT

مقدمه استاد

به نام خدا

ویرایش چهاردهم کتاب جنین شناسی پزشکی لانگمن (Langman's Medical Embryology) در ۲۱ فصل با واژه یاب و تصاویر متعدد و نگارش خوب و آسان در خدمت شما است. این کتاب از این نظر که در هر فصل به بررسی بیماری‌های ناشی از آنومالی‌ها در تکوین ارگان‌ها و دستگاه‌های متعدد بدن می‌پردازد، ممتاز است. هر فصل با تصاویر و دیاگرام‌های متعدد از بیماران و ارگان‌هایی که به علت آنومالی در تکوین جنین، دچار انواع ناهنجاری‌های بافتی، ارگانی یا اسکلتی شده‌اند، مزین شده که اشتیاق خواننده را برای درک مطالب افزایش داده و زمینه را برای شناخت بیماری‌های ناشی از نقص امبریوژنریس و عواقب آن و احیانا درمان آن فراهم می‌سازد. علاوه بر آن، خلاصه مطالب ارائه شده هر فصل در آخر همان فصل به همراه چند پرسش بالینی از مطالب مطرح شده در آن فصل، بر غنای کتاب می‌افزاید. مطالعه کتاب جنین شناسی پزشکی لانگمن در درجه اول به کلیه دانشجویان پزشکی، آناتومیست‌ها، متخصصین بیولوژی تولید مثل، متخصصین کودکان و نوزادان، پاتولوژیست‌ها و سپس به کلیه پزشکان در هر رشته تخصصی توصیه می‌شود. ترجمه فارسی کتاب نیز بسیار روان بوده و مطالعه آن را شیرین‌تر ساخته است. لذا باید از مترجمین این اثر علمی که مطالب را بسیار خوب و مناسب به فارسی برگردانده و آن‌ها را سهل الفهم کرده‌اند، سپاسگزار بود.

مقدمه مترجمان

عشق پیدا شد و آتش به همه عالم زد

در ازل پرتو حسنت ز تجلی دم زد

علم جنین‌شناسی یکی از پایه‌ای‌ترین و اصلی‌ترین دانش‌های بشری برای درک نحوه تکوین ساختار و عملکرد بدن انسان است. به همین دلیل مطالعه این شاخه از علم پزشکی به دانشجویان حیطه علم پزشکی دیدی روشن و وسیع در مورد بدن انسان و نحوه پیدایش و تکوین آن ارایه می‌دهد و آنها را در درک بسیاری از ناهنجاری‌های مادرزادی توانمند می‌سازد.

البته از آنجایی که سرتاسر مراحل تکوین بدن انسان مملو از شگفتی‌ها و فرآیندهای شگرف و منحصر به فرد است، مطالعه این دانش می‌تواند برای همه افراد لذت‌بخش و هیجان‌انگیز باشد.

کتاب جنین‌شناسی پزشکی لانگمن یکی از بهترین کتاب‌های آموزشی جنین‌شناسی در بسیاری از دانشگاه‌های معتبر دنیا محسوب می‌شود. این کتاب به ویژه ویرایش چهاردهم آن، مطالب ضروری جنین‌شناسی را به مناسب‌ترین شکل و خلاصه‌ترین حالت (بدون اشاره به جزئیات غیرضروری) همراه با تصاویری بی‌بدیل و زیبا ارایه کرده است. در کتاب حاضر دانشجوی در ابتدا با مراحل اولیه تکوین و نحوه تشکیل رویان و جفت آشنا می‌شود و سپس با مطالعه فصول بعدی با تکوین دستگاه‌های بدن به طور جداگانه آشنا می‌گردد. در انتهای کتاب نیز توضیحاتی در پاسخ به سؤالات انتهایی هر فصل ارائه شده است. در ترجمه کتاب جنین‌شناسی پزشکی لانگمن سعی شده است تا از اشتباهات معمول ترجمه فارسی کتاب‌های پزشکی اجتناب شود. به همین جهت متن ترجمه این کتاب بارها مورد بازنگری قرار گرفته است تا خوانندگان گرامی با متنی شیوا و روان به یادگیری مفاهیم علمی بپردازند. البته این مطلب بدین معنی نیست که ترجمه حاضر خالی از اشکال است. از این رو سپاسگزار خوانندگانی خواهیم شد که با ارسال نظرات و پیشنهادات خود، ما را در بهبود کیفیت کتاب در چاپ‌های بعدی یاری رسانند.

دکتر رضا شیرازی

دانشیار علوم تشریحی دانشگاه علوم پزشکی ایران

Shirazi.r@iums.ac.ir

دکتر شبنم بخشعلی‌زاده

استادیار بیولوژی تولید مثل دانشگاه علوم پزشکی زنجان

فهرست مطالب

بخش ۱ - جنین شناسی عمومی ۱۷

فصل ۱ - مقدمه‌ای بر تنظیم و پیام‌رسانی مولکولی ۱۹	رونویسی ژن‌ها ۱۹
سایر تنظیم‌کننده‌های بیان ژن ۲۱	القاء و تشکیل ارگان ۲۲
پیام‌رسانی سلولی ۲۳	مسیرهای پیام‌رسانی کلیدی در تکوین ۲۷
خلاصه ۲۹	

فصل ۲ - گام‌توژن‌زیس: تبدیل شدن سلول‌های زایا به گامت‌های نر و ماده ۳۳	سلول‌های زایای بدوی ۳۳
تئوری کروموزومی توارث ۳۴	تغییرات مورفولوژیک در طی بلوغ گامت‌ها ۴۷
خلاصه ۵۵	

فصل ۳ - هفته اول تکوین: تخمک‌گذاری تا لانه‌گزینی ۵۷	چرخه تخمدانی ۵۷
لقاح ۶۱	تسهیم ۶۷
تشکیل بلاستوسیست ۶۸	ایبی‌بلاست، هایپوبلاست و تشکیل محور ۷۱
رحم در زمان لانه‌گزینی ۷۲	خلاصه ۷۳

فصل ۴ - هفته دوم تکوین: صفحه زایای دو لایه ۷۶	روز هشتم ۷۶
روز نهم ۷۶	روزهای یازدهم و دوازدهم ۷۷
روز سیزدهم ۸۱	

خلاصه ۸۴

فصل ۵ - هفته سوم تکوین: صفحه زایای سه لایه‌ای ۸۶	گاسترولاسیون: تشکیل مزودرم و اندودرم رویانی ۸۶
تشکیل نوتوکورد ۸۶	شکل‌گیری محورهای بدن ۹۰
نقشه‌نهایی ایجاد شده در طی گاسترولاسیون ۹۳	رشد صفحه رویانی ۹۳
تکامل بیشتر تروفوبلاست ۹۶	خلاصه ۹۹

فصل ۶ - هفته‌های سوم تا هشتم: دوره رویانی ۱۰۲	مشتقات لایه زایای اکتودرم ۱۰۲
مشتقات لایه زایای مزودرم ۱۱۱	مشتقات لایه زایای اندودرم ۱۱۸
الگوی محور قدامی - خلفی: تنظیم توسط ژن‌های هومئوباکس ۱۲۲	نمای خارجی در ماه دوم ۱۲۴
خلاصه ۱۲۷	

فصل ۷ - لوله‌گوارش و حفرات بدن ۱۳۰	یک لوله بر روی لوله‌ای دیگر ۱۳۰
تشکیل حفره بدن ۱۳۰	غشاهای سروزی ۱۳۱
دیافراگم و حفره قفسه سینه ۱۳۵	تشکیل دیافراگم ۱۳۷
خلاصه ۱۳۸	

فصل ۸ - ماه سوم تا تولد: جنین و جفت ۱۴۱	تکوین جنین ۱۴۱
غشاهای جنینی و جفت ۱۴۶	

فصل ۱۳ - دستگاه قلبی - عروقی.....	۲۲۶
■ تشکیل و سازمان دهی ناحیه قلبی اولیه.....	۲۲۶
■ تشکیل و موقعیت لوله قلبی.....	۲۲۹
■ تشکیل قوس قلبی.....	۲۳۰
■ تنظیم مولکولی تکوین قلب.....	۲۳۲
■ تکوین سینوس وریدی.....	۲۳۵
■ تشکیل دیواره های قلبی.....	۲۳۶
■ تشکیل دستگاه هدایتی قلب.....	۲۵۶
■ تکوین عروق.....	۲۵۷
■ گردش خون قبل و بعد از تولد.....	۲۷۰
■ خلاصه.....	۲۷۴

فصل ۱۴ - دستگاه تنفس.....	۲۷۷
■ تشکیل جوانه های ریه.....	۲۷۷
■ حنجره.....	۲۷۹
■ نای، برونش ها و ریه ها.....	۲۷۹
■ بلوغ ریه ها.....	۲۸۱
■ خلاصه.....	۲۸۴

فصل ۱۵ - دستگاه گوارش.....	۲۸۶
■ تقسیمات لوله گوارش.....	۲۸۶
■ تنظیم مولکولی تکوین لوله گوارش.....	۲۸۶
■ مزانترها.....	۲۸۷
■ پیشین روده.....	۲۹۱
■ تنظیم مولکولی القای کبد.....	۳۰۰
■ پانکراس.....	۳۰۰
■ میان روده.....	۳۰۱
■ پسین روده.....	۳۱۲
■ خلاصه.....	۳۱۳

فصل ۱۶ - دستگاه ادراری - تناسلی.....	۳۱۶
■ دستگاه ادراری.....	۳۱۶
■ دستگاه تناسلی.....	۳۲۷
■ خلاصه.....	۳۴۸

فصل ۱۷ - سر و گردن.....	۳۵۰
■ قوس های حلقی.....	۳۵۱
■ بن بست های حلقی.....	۳۵۵

■ کوریون پرزدار (بوته ای) و دسیدوای قاعده ای.....	۱۴۸
■ ساختار جفت.....	۱۵۰
■ آمنیون و طناب نافی.....	۱۵۵
■ تغییرات جفت در پایان بارداری.....	۱۵۸
■ مایع آمنیون.....	۱۵۸
■ غشاهای جنینی در دوقلوها.....	۱۵۸
■ وضع حمل (تولد).....	۱۶۳
■ خلاصه.....	۱۶۴

فصل ۹ - نواقص مادرزادی و تشخیص پیش از تولد.....	۱۶۶
■ نواقص مادرزادی.....	۱۶۶
■ تشخیص پیش از تولد.....	۱۷۹
■ درمان جنین.....	۱۸۴
■ خلاصه.....	۱۸۵

بخش ۲ - جنین شناسی دستگاه های بدن .. ۱۸۷





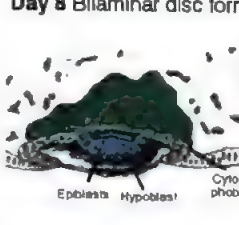
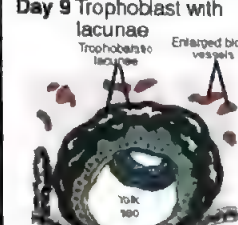
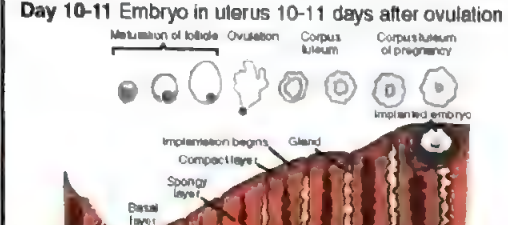
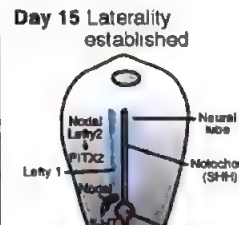
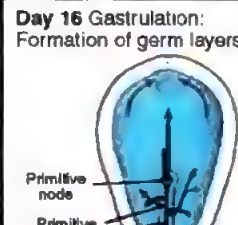
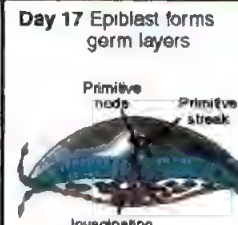
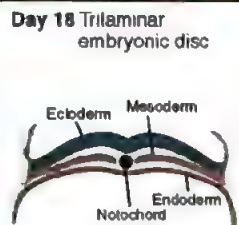
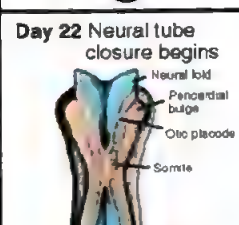
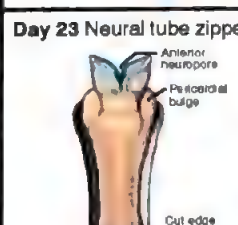
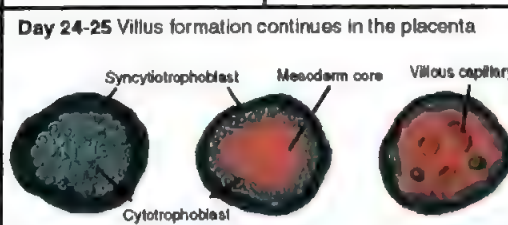
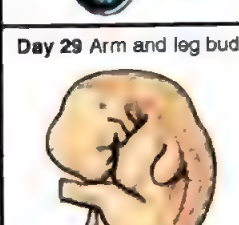
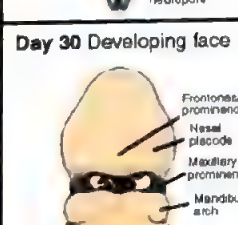
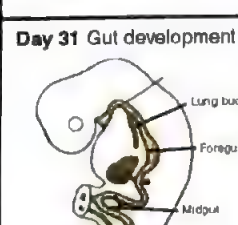
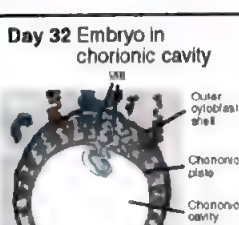
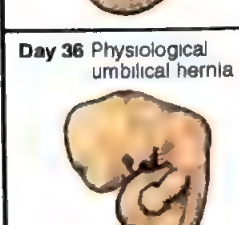
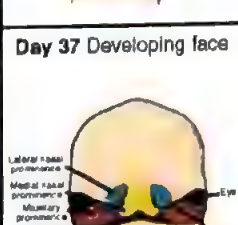
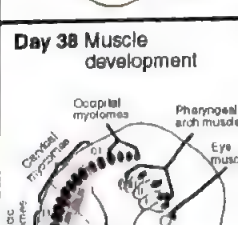
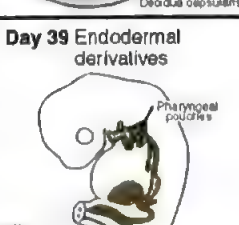
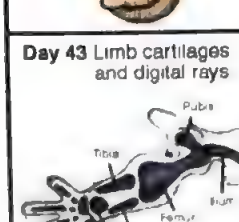
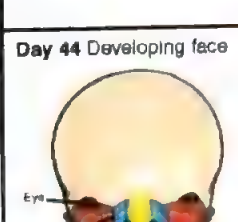
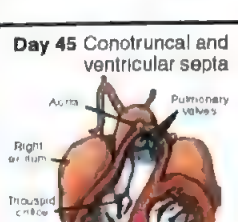
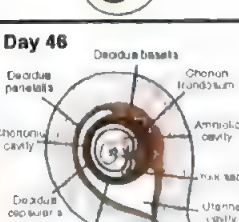
فصل ۱۰ - اسکلت محوری.....	۱۸۹
■ مجموعه.....	۱۸۹
■ مهره ها و ستون مهره ها.....	۲۰۰
■ دنده ها و استرنوم.....	۲۰۲
■ خلاصه.....	۲۰۳

فصل ۱۱ - دستگاه عضلانی.....	۲۰۴
■ عضلات اسکلتی مخطط.....	۲۰۴
■ عصب دهی عضلات اسکلت محوری.....	۲۰۷
■ عضلات اسکلتی و تاندون ها.....	۲۰۸
■ تنظیم مولکولی تکامل عضلانی.....	۲۰۸
■ الگوی شکل گیری عضلات.....	۲۰۸
■ عضلات سر.....	۲۰۸
■ عضلات اندام ها.....	۲۰۸
■ عضله قلبی.....	۲۱۰
■ عضله صاف.....	۲۱۰
■ خلاصه.....	۲۱۰

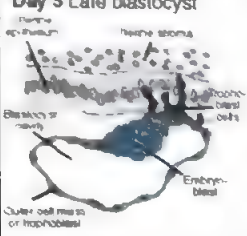
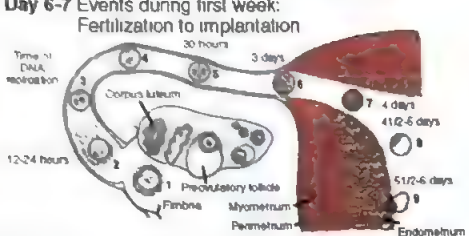
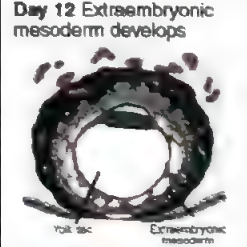
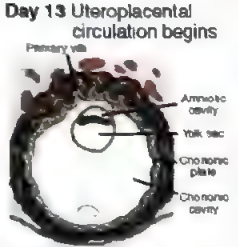
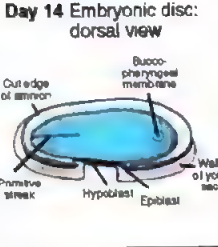
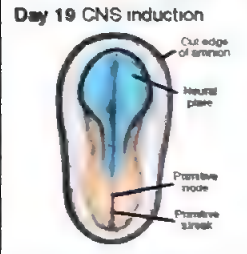


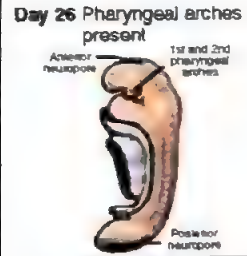
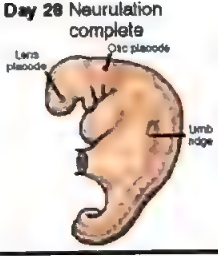

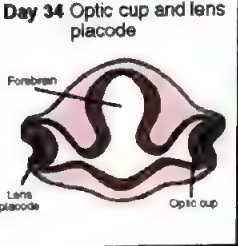
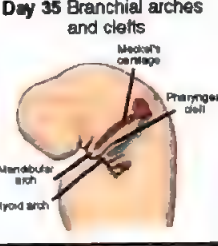
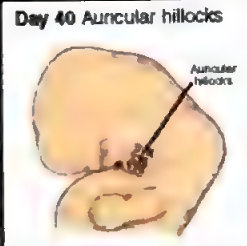
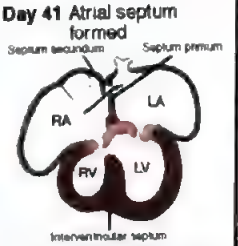

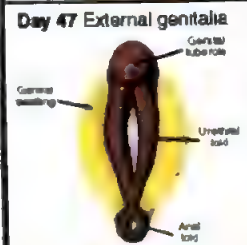


فصل ۱۲ - اندام ها.....	۲۱۲
■ رشد و تکوین اندام ها.....	۲۱۲
■ عضلات اندام ها.....	۲۱۶
■ خلاصه.....	۲۲۵

۴۳۹..... چشم - فصل ۲۰.....	۳۵۹..... شکاف‌های حلقی.....
۴۳۹..... جام بینایی و وزیکل عدسی.....	۳۵۹..... تنظیم مولکولی تکوین صورت.....
۴۳۹..... شبکیه، عنبیه و جسم مژگانی.....	۳۶۶..... زبان.....
۴۴۲..... عدسی.....	۳۶۹..... غده تیروئید.....
۴۴۲..... مشیمیه، صلبیه و قرنیه.....	۳۶۹..... صورت.....
۴۴۳..... جسم زجاجیه.....	۳۷۲..... قطعه اینترماگزیلاری.....
۴۴۵..... عصب بینایی.....	۳۷۴..... کام ثانویه.....
۴۴۵..... تنظیم مولکولی تکوین چشم.....	۳۷۹..... حفرات بینی.....
۴۴۹..... خلاصه.....	۳۷۹..... دندان‌ها.....
	۳۸۰..... تنظیمات مولکولی تکوین دندان.....
۴۵۱..... دستگاه پوششی - فصل ۲۱.....	۳۸۲..... خلاصه.....
۴۵۱..... پوست.....	
۴۵۳..... مو.....	۳۸۴..... دستگاه عصبی مرکزی - فصل ۱۸.....
۴۵۴..... ناخن‌های انگشتان دست و پا.....	۳۸۵..... نخاع.....
۴۵۴..... غدد عرق.....	۳۹۸..... مغز.....
۴۵۵..... غدد پستانی.....	۴۱۱..... تنظیم مولکولی تکوین مغز.....
۴۵۷..... خلاصه.....	۴۱۸..... اعصاب مغزی.....
	۴۱۸..... دستگاه عصبی خودکار.....
۴۵۹..... بخش ۳ - ضمائم.....	۴۲۶..... خلاصه.....
۴۶۱..... پاسخ پرسش‌ها.....	
۴۷۴..... واژه‌نامه اصطلاحات کلیدی.....	۴۲۸..... گوش - فصل ۱۹.....
۴۸۸..... واژه‌یاب.....	۴۲۸..... گوش داخلی.....
	۴۳۲..... گوش میانی.....
	۴۳۴..... گوش خارجی.....
	۴۳۵..... شنیدن.....
	۴۳۸..... خلاصه.....

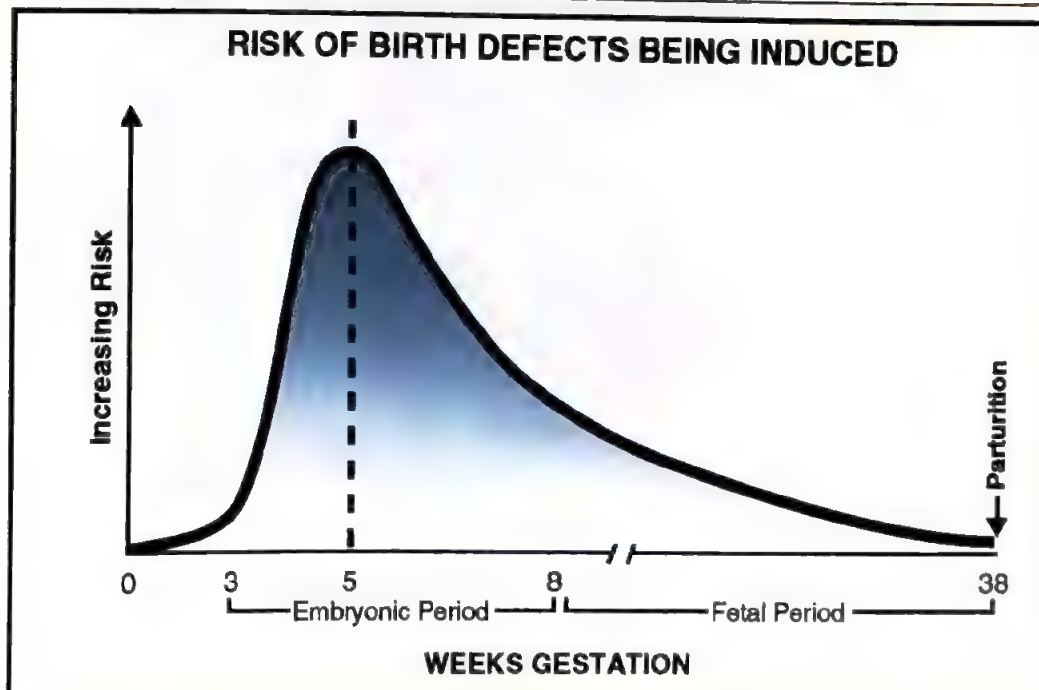
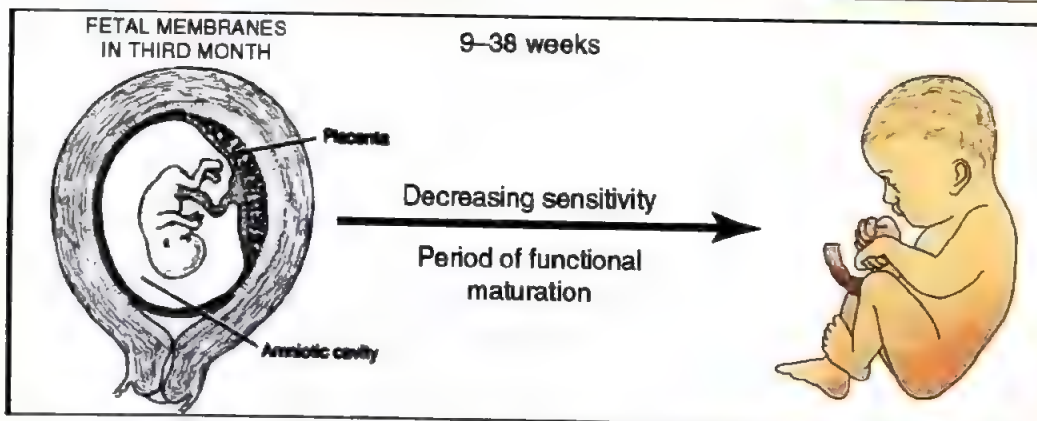
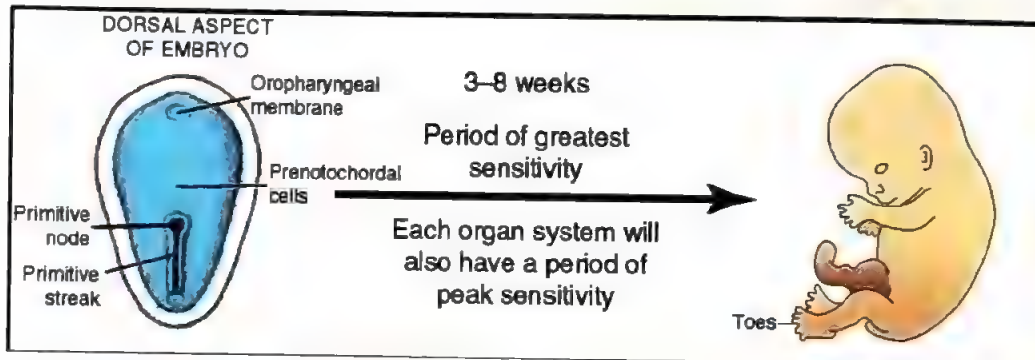
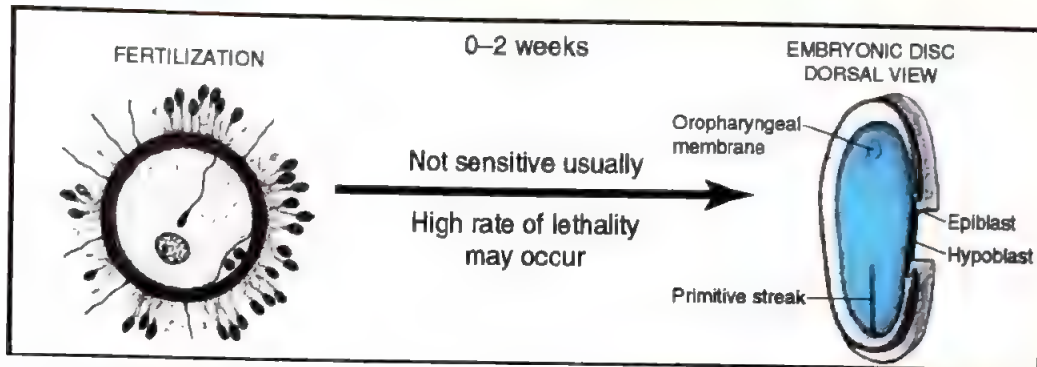
تکون رویانی در روزهای مختلف

Day 1 Fertilization 	Day 2 Two-cell stage 	Day 3 Morula 	Day 4 Early blastocyst 
Day 8 Bilaminar disc forms 	Day 9 Trophoblast with lacunae 	Day 10-11 Embryo in uterus 10-11 days after ovulation 	
Day 15 Laterality established 	Day 16 Gastrulation: Formation of germ layers 	Day 17 Epiblast forms germ layers 	Day 18 Trilaminar embryonic disc 
Day 22 Neural tube closure begins 	Day 23 Neural tube zippers 	Day 24-25 Villus formation continues in the placenta 	
Day 29 Arm and leg buds 	Day 30 Developing face 	Day 31 Gut development 	Day 32 Embryo in chorionic cavity 
Day 36 Physiological umbilical hernia 	Day 37 Developing face 	Day 38 Muscle development 	Day 39 Endodermal derivatives 
Day 43 Limb cartilages and digital rays 	Day 44 Developing face 	Day 45 Conotruncal and ventricular septa 	Day 46 

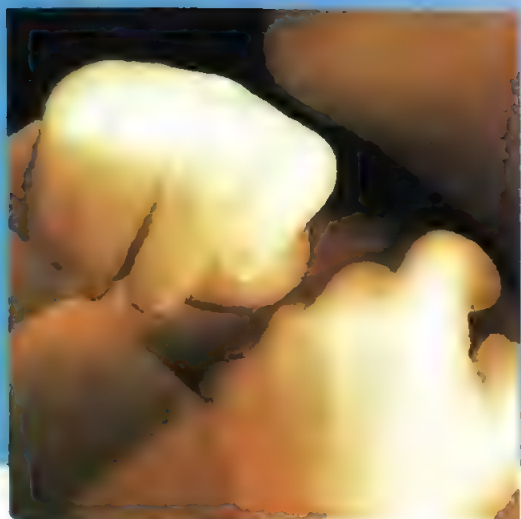
تکوین رویانی در روزهای مختلف

Day 5 Late blastocyst 	Day 6-7 Events during first week: Fertilization to implantation 	Development Week 1																							
Day 12 Extraembryonic mesoderm develops 	Day 13 Uteroplacental circulation begins 	Day 14 Embryonic disc: dorsal view 	Development Week 2																						
Day 19 CNS induction 	Day 20 Neurulation: Neural folds elevate 	Day 21 Transverse section through somite region 	Development Week 3																						
Day 26 Pharyngeal arches present 	Day 27 <table border="1" data-bbox="577 1097 815 1352"><thead><tr><th>Approx. Age (Days)</th><th>No. of Somites</th></tr></thead><tbody><tr><td>20</td><td>1-4</td></tr><tr><td>21</td><td>4-7</td></tr><tr><td>22</td><td>7-10</td></tr><tr><td>23</td><td>10-13</td></tr><tr><td>24</td><td>13-17</td></tr><tr><td>25</td><td>17-20</td></tr><tr><td>26</td><td>20-23</td></tr><tr><td>27</td><td>23-26</td></tr><tr><td>28</td><td>26-29</td></tr><tr><td>30</td><td>34-35</td></tr></tbody></table>	Approx. Age (Days)	No. of Somites	20	1-4	21	4-7	22	7-10	23	10-13	24	13-17	25	17-20	26	20-23	27	23-26	28	26-29	30	34-35	Day 28 Neurulation complete 	Development Week 4
Approx. Age (Days)	No. of Somites																								
20	1-4																								
21	4-7																								
22	7-10																								
23	10-13																								
24	13-17																								
25	17-20																								
26	20-23																								
27	23-26																								
28	26-29																								
30	34-35																								
Day 33 Umbilical ring 	Day 34 Optic cup and lens placode 	Day 35 Branchial arches and clefts 	Development Week 5																						
Day 40 Auricular hillocks 	Day 41 Atrial septum formed 	Day 42 Digit formation 	Development Week 6																						
Day 47 External genitalia 	Day 48 Facial prominences fused 	Day 49 Digits present, eyelids forming 	Development Week 7																						

دوره‌های آسیب‌پذیری در برابر تراتوژن‌ها



رویان‌شناسی: ارتباط بالینی و دورنمای تاریخی



بنابراین مطالعه رویان‌شناسی و تکوین جنین به موضوعی مهم در تمامی زمینه‌های مرتبط با مراقبت از سلامت فرد تبدیل شده است. همچنین به جز چند استثناء معدود، اکثر پزشکان و مسئولین حفظ سلامت، در ارتباط با زنان در سنین باروری هستند. این وضعیت فرصت بالقوه‌ای را فراهم می‌سازد تا پزشکان تأثیر مهمی در نتیجه روندهای تکوینی و بیماری‌های ناشی از آنها داشته باشند.

■ خلاصه‌ای از تاریخچه رویان‌شناسی

رشد رو به رشد از یک سلول منفرد تا دوره ایجاد پیش‌ساز ارگان‌ها (هشت هفته اول تکوین انسان)، دوره رویان‌زایی (embryogenesis) است (گاهی اوقات این دوره را دوره اندام‌زایی (organogenesis) نیز می‌نامند)؛ دوره پس از آن تا زمان تولد را دوره جنینی (fetal period) می‌نامند. در طی این زمان، تمایز همراه با رشد جنین و افزایش وزن آن ادامه می‌یابد. رویکردهای علمی در مطالعه علم رویان‌شناسی طی صدها سال توسعه یافته‌اند. از آنجایی که ابزار تحقیقی اولیه در مطالعه رویان‌شناسی مشاهده (observation) بود، بنابراین جای تعجب نیست که در تحقیقات ابتدایی، بیشتر مباحث آناتومیک مدنظر بودند. پیشرفت در تجهیزات نوری و روش‌های تشریح، تحقیقات را دقیق‌تر کرد. هنگامی که دانشمندان مقایسه بین گونه‌های مختلف را آغاز کردند، مطالعات مقایسه‌ای و تکاملی (evolutionary) بخشی از این تحقیقات بودند که ثمره آن آغاز فهم نحوه پیشرفت پدیده‌های تکوینی بود. این تحقیقات مبتلایان دارای نواقص حین تولد را نیز دربر می‌گرفت و به مقایسه آنان با همتایان طبیعی خود از نظر الگوی تکوینی

■ ارتباط بالینی

تبدیل شدن یک سلول منفرد به یک نوزاد در طی ۹ ماه، یک روند تکوینی است که در آن هماهنگی اعجاب‌انگیزی از پدیده‌های پیچیده رو به رشد رخ می‌دهد. مطالعه این پدیده‌ها را رویان‌شناسی (embryology) می‌نامند. رویان‌شناسی شامل تحقیقات و عوامل مولکولی، سلولی و ساختاری دخیل در تشکیل یک موجود زنده می‌باشد. از آنجایی که چنین مطالعاتی فراهم آورنده دانش ضروری جهت ایجاد راهکارهای بهداشتی مناسب به منظور به دست آوردن نتایج تولید مثلی بهتر هستند، حائز اهمیت می‌باشند. بنابراین فهم هر چه بیشتر ما از رویان‌شناسی، منجر به ایجاد روش‌های جدید در درمان و تشخیص پیش از تولد، روش‌های درمانی برای حل مشکلات نازایی و مکانیسم‌های پیشگیری از نواقص مادرزادی که عامل اصلی مرگ و میر نوزادان می‌باشد، می‌گردد. پیشرفت‌های به وجود آمده در بهداشت پیش از تولد و فرآیند تولید مثل، نه تنها منجر به کسب نتایج بهتر در زمان تولد شده است، بلکه اثرات مطلوب بلند مدت پس از تولد نیز در پی داشته است. برای مثال، ظرفیت‌شناختی (cognitive capacity) و خصوصیات رفتاری افراد تحت تأثیر تکوین پیش از تولد می‌باشد. البته عواملی همچون سیگار کشیدن، تغذیه، استرس، دیابت و غیره در مادر، در سلامت پس از تولد نیز نقش اساسی دارند. علاوه بر آن، روندهای تکوینی طی شده و عوامل ذکر شده به همراه عوامل مولکولی و سلولی، تعیین کننده استعداد افراد در ابتلا به بیماری‌های خاص بزرگسالی همچون سرطان و بیماری قلبی - عروقی هستند. از آنجایی که روند تکوین قبل از تولد، تأثیر به‌سزایی در سلامت فرد در کوتاه مدت و بلند مدت دارند،

می‌پرداخت. به مطالعه منشأ و علل رویان‌شناختی نواقص مادرزادی، **تراتولوژی (teratology)** گفته می‌شود.

در قرن بیستم، رشته رویان‌شناسی تجربی (experimental embryology) شکوفا شد. مطالعات تجربی زیادی برای ردیابی سلول‌ها در حین تکوین و تعیین رده‌های سلولی آنها صورت گرفت. در این مطالعات، از رویان‌های شفاف نیام‌داران (tunicates) استفاده شد. این رویان‌ها دارای سلول‌های رنگدانه‌دار هستند که امکان مشاهده آنها را با میکروسکوپ میسر می‌سازد. در مطالعات بعدی، رنگ‌های طبیعی برای رنگ‌آمیزی سلول‌های زنده به کار رفت تا سرنوشت آنها پیگیری شود. در اواخر دهه ۱۹۶۰، نشانگرهای رادیواکتیو (radioactive labels) و تکنیک‌های اتورادیوگرافیک (autoradiographic techniques) به کار گرفته شدند. یکی از نشانگرهای ژنتیکی اولیه نیز در همین زمان با ایجاد یک نطفه ترکیبی با کایمرهای مرغ - بلدرچین (chick-quail chimeras) به وجود آمد. در این روش، سلول‌های بلدرچین که الگوی منحصر به فردی در توزیع هتروکروماتین پیرامون هستک دارند، در مراحل اولیه تکوین به داخل رویان‌های مرغ پیوند زده شدند. بعداً رویان‌های میزبان از نظر بافت‌شناسی بررسی و سرنوشت سلول‌های بلدرچین تعیین گردید. حاصل انجام تغییرات در این رویکرد تولید آنتی‌بادی‌هایی علیه آنتی‌ژن‌های سلول بلدرچین بود که کمک بسیاری در تعیین هویت این سلول‌ها نمود. پایش سرنوشت سلول‌های حاصل از این روش و سایر روش‌ها، اطلاعات با ارزشی در مورد منشأ ارگان‌ها و بافت‌های مختلف فراهم می‌سازد.

همچنین تجربیات حاصل از انجام پیوند (graft)، اطلاعات اولیه در مورد پیام‌رسانی (signaling) بین بافت‌ها را فراهم نمود. یکی از نمونه‌های چنین تجربیاتی پیوند گره اولیه (primitive node) از موقعیت طبیعی آن بر روی محور بدن، به موقعیتی دیگر و نشان دادن این موضوع بود که این ساختار می‌تواند محور ثانویه دیگری را در بدن القاء کند. در آزمایشی دیگر، با استفاده از جوانه‌های در حال رشد اندام‌ها، نشان داده شد که اگر قطعه‌ای از بافت کنار محوری خلفی (posterior axial border) یک اندام به کنار قدامی اندام دوم پیوند زده

شود، انگشتان در اندام گیرنده به صورت تصویر آینه‌ای یکدیگر دو برابر خواهند شد. این منطقه علامت دهنده خلفی، منطقه **فعالیت قطبی (zone of polarizing activity)** نام دارد و امروزه مشخص شده است که مولکول پیام‌رسان آن SONIC Hedgehog: SHH است.

در سال ۱۹۶۱، علم تراتولوژی به دلیل تجویز داروی ضد تهوع و آرام‌بخش **تالیدومید (thalidomide)** در زنان حامله مطرح‌تر شد. متأسفانه این دارو باعث ایجاد نواقص مادرزادی گردید که شامل ناهنجاری‌های خاص اندام‌ها به صورت فقدان یک یا تعداد بیشتری از اندام‌ها (amelia) یا نقصان استخوان‌های بلند [که در این حالت فقط دست یا پا به بدن متصل بود (phocomelia)] بودند. ارتباط بین مصرف دارو و نواقص مادرزادی به طور جداگانه توسط دو پزشک با نام‌های W. Lenz و W. McBride شناسایی شد. آنها نشان دادند که چنین به عوامل مادری که از جفت عبور می‌کنند، حساس است. پس از آن مدل‌های متعدد حیوانی به سرعت اثرات عوامل محیطی، داروها و ژن‌ها را نشان دادند و دیدگاه‌های بیشتری را مورد ارتباط بین رویدادهای تکوینی و منشأ نواقص هنگام تولد فراهم ساختند.

امروزه، رویکردهای مولکولی به فهرست نمونه‌های تجربی مورد استفاده در مطالعه تکوین طبیعی و غیرطبیعی اضافه شده‌اند. ابزارهای متعدد شناسایی سلول با استفاده از ژن‌های گزارشگر (reporter genes)، ردیاب‌های فلوروسنت (fluorescent probes) و سایر روش‌های نشانه‌گذاری، توانایی ما را در شناسایی رده‌های سلولی افزایش داده‌اند. استفاده از سایر روش‌ها در تغییر دادن بیان ژن مانند فناوری‌های knock-in, knockout و antisense راه‌های جدید را برای ایجاد تکوین غیرطبیعی به وجود آورده‌اند تا به کمک آنها عملکرد یک ژن منفرد در بافت‌های خاص مورد مطالعه قرار بگیرد. بدین ترتیب، ظهور بیولوژی مولکولی، رشته رویان‌شناسی را به سطح بالاتری ارتقاء داده است و با کشف نقش ژن‌های خاص و تعامل آنها با عوامل محیطی، فهم ما از روندهای تکوینی طبیعی و غیرطبیعی نیز گسترش یافته است.

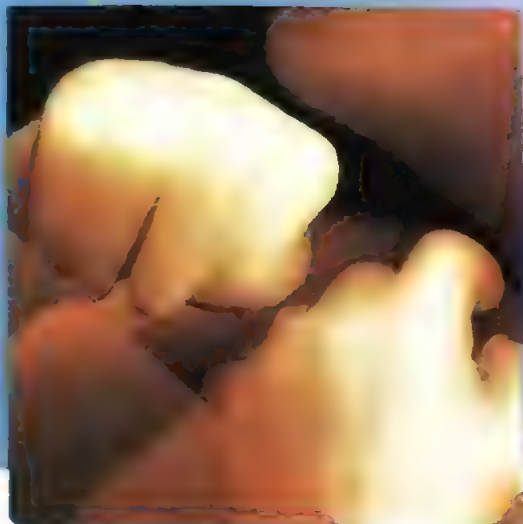
خش



جنین شناسی
عمومی

فصل ۱

مقدمه‌ای بر تنظیم و پیام‌رسانی مولکولی



است به طور انتخابی ترجمه شوند و (۴) پروتئین‌های ساخته شده از mRNA ممکن است به صورت‌های مختلف تغییر کنند.

■ رونویسی ژن‌ها

ژن‌ها در مجموعه‌ای از DNA و پروتئین‌ها (اکثرأ هیستون‌ها) که کروماتین (chromatin) نامیده می‌شود، قرار دارند. واحد پایه‌ای ساختار کروماتین، نوکلئوزوم (nucleosome) است (شکل ۱-۱). هر نوکلئوزوم از یک واحد هشت تایی از پروتئین‌های هیستون (histon proteins) و حدود ۱۴۰ جفت باز DNA تشکیل شده است. نوکلئوزوم‌ها به وسیله DNA اتصال دهنده (linker DNA) موجود در بین نوکلئوزوم‌ها و پروتئین‌های هیستون دیگری (هیستون H1، شکل ۱-۱) به یکدیگر متصل شده و حالت خوشه‌ای پیدا کرده‌اند. نوکلئوزوم‌ها، DNA را به طور محکم به صورت پیچ خورده نگه می‌دارند تا قابل رونویسی نباشد. در این وضعیت غیرفعال، کروماتین نمایی به صورت دانه‌های نوکلئوزوم بر روی رشته DNA دارد که از آن تحت عنوان هتروکروماتین (heterochromatin) یاد می‌شود. برای انجام رونویسی، DNA باید از این حالت دانه‌ای و پیچ خورده، باز شود. این وضعیت باز شده کروماتین، یوکروماتین (euchromatin) نام دارد.

ژن‌ها درون رشته DNA قرار دارند و حاوی مناطقی به نام اگزون (exon) که به پروتئین ترجمه می‌شوند و اینترون (intron) که در بین اگزون‌ها قرار گرفته و به پروتئین‌ها ترجمه نمی‌شوند، هستند (شکل ۱-۲). یک ژن معمول علاوه بر اگزون‌ها و اینترون‌ها، حاوی مناطق زیر است: یک منطقه

بیولوژی مولکولی دروازه‌هایی را به سوی راه‌های نوین مطالعه رویان‌شناسی و افزایش فهم ما از تکوین طبیعی و غیرطبیعی گشوده است. تعیین توالی ژنوم انسانی همراه با ایجاد روش‌های تحقیق درباره تنظیم ژن‌ها در سطوح پیچیده، رویان‌شناسی را وارد مرحله جدیدی کرده است. بنابراین، داستان رویان‌شناسی از سطح آناتومیک تا سطح بیوشیمی و تا سطح مولکولی پیشرفت نموده و در هر بخش از آن، دانش ما ارتقاء یافته است.

تکوین رویانی توسط ژنوم (gemone) که حاوی کل اطلاعات لازم برای ایجاد یک فرد است، هدایت می‌شود. اطلاعات در DNA در توالی‌هایی به نام ژن‌ها (genes) که پروتئین‌ها را کد می‌کنند، قرار دارند. در عوض، پروتئین‌ها نیز بیان سایر ژن‌ها را تنظیم کرده و به عنوان مولکول‌های پیام‌رسان جهت تنظیم و هماهنگ ساختن تکوین عمل می‌کنند. حدود ۲۳۰۰۰ ژن در ژنوم انسانی وجود دارد که این تعداد فقط یک پنجم مقدار پیش‌بینی شده (۱۰۰,۰۰۰) پیش از اتمام پروژه ژنوم انسانی (Human Genome Project) است. ولی به هر حال، به علت سطوح مختلف تنظیم، تعداد پروتئین‌های حاصل از این ژن‌ها به تعداد پیش‌بینی شده اولیه ژن‌ها نزدیک‌تر است. امروزه فرضیه یک ژن - یک پروتئین (one gene - one protein hypothesis) مردود شده است. بنابراین از طریق مکانیسم‌های متنوع، یک ژن ممکن است پروتئین‌های بسیاری را به وجود آورد.

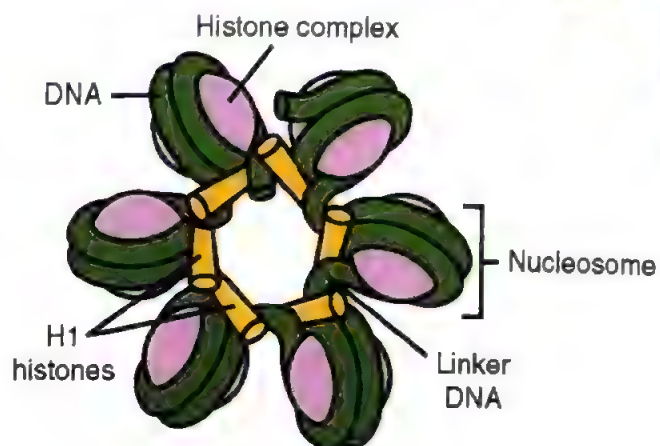
بیان ژن در سطوح مختلفی تنظیم می‌گردد: (۱) ژن‌های مختلفی ممکن است رونویسی شوند، (۲) ممکن است DNA هسته‌ای رونویسی شده از یک ژن به طور انتخابی پردازش گردد تا معین شود که کدام RNA به سیتوپلاسم رفته و تبدیل به RNA پیام‌رسان (mRNA) گردد، (۳) mRNA‌ها ممکن

با فعالیت دو جانبه (transactivating domain) می‌باشد که رونویسی از ژنی را که به منطقه پیشبرنده (promoter) یا تقویت کننده (enhancer) آن متصل شده‌اند، فعال یا مهار می‌کند. عوامل رونویسی در ترکیب با سایر پروتئین‌ها، با باز نمودن پیچ‌خوردگی مجموعه نوکلئوزومی DNA و با آزاد کردن پلی‌مراز برای رونویسی از DNA الگو و با جلوگیری از ساخته شدن نوکلئوزوم‌های جدید، باعث فعال شدن بیان ژن می‌شوند. تقویت‌کننده‌ها (enhancers) عناصر تنظیمی DNA

هستند که پیشبرنده‌ها (پرموتورها) را فعال می‌کنند تا کارایی و میزان رونویسی از پیشبرنده‌ها، تحت کنترل باشد. تقویت‌کننده‌ها می‌توانند در هر جایی از رشته DNA قرار بگیرند و الزامی نیست که در نزدیکی پیشبرنده باشند. همانند پیشبرنده‌ها، تقویت کننده‌ها به عوامل رونویسی (از طریق بخشی با فعالیت دو جانبه عامل رونویسی) متصل شده و برای تنظیم زمان بیان ژن و موقعیت خاص سلولی خود استفاده می‌شوند. برای مثال، تقویت‌کننده‌های مجزا در یک ژن می‌توانند بیان یک ژن مشترک در بافت‌های مختلف را هدایت کنند. بنابراین، عامل رونویسی *PAX6* که در تکوین لوزالمعده (پانکراس)، چشم و لوله عصبی شرکت می‌کند، دارای سه تقویت‌کننده مجزا است که هر یک از آنها بیان ژن را در بافت مناسب تنظیم می‌نمایند. تقویت‌کننده‌ها با تغییر کروماتین یعنی در معرض قرار دادن ناحیه پیشبرنده کروماتین و یا با تسهیل کردن اتصال RNA پلی‌مراز، عمل می‌کنند. گاهی اوقات تقویت‌کننده‌ها می‌توانند رونویسی را مهار کنند که در این صورت به آنها خاموش‌کننده (silencers) گفته می‌شود. این پدیده اجازه می‌دهد تا یک عامل رونویسی از طریق اتصال تقویت‌کننده‌های دیگر یک ژن را فعال نموده و در همین حین ژن دیگری را غیرفعال سازد. بنابراین، عوامل رونویسی دارای بخش متصل شونده به DNA (DNA-binding domain) اختصاصی به یک منطقه‌ای از DNA به اضافه یک بخشی با فعالیت دو جانبه (transactivating domain) (که به یک پیشبرنده یا تقویت‌کننده متصل شده و ژنی را که به وسیله این عناصر تنظیم شده است، فعال یا غیرفعال می‌سازند) هستند.

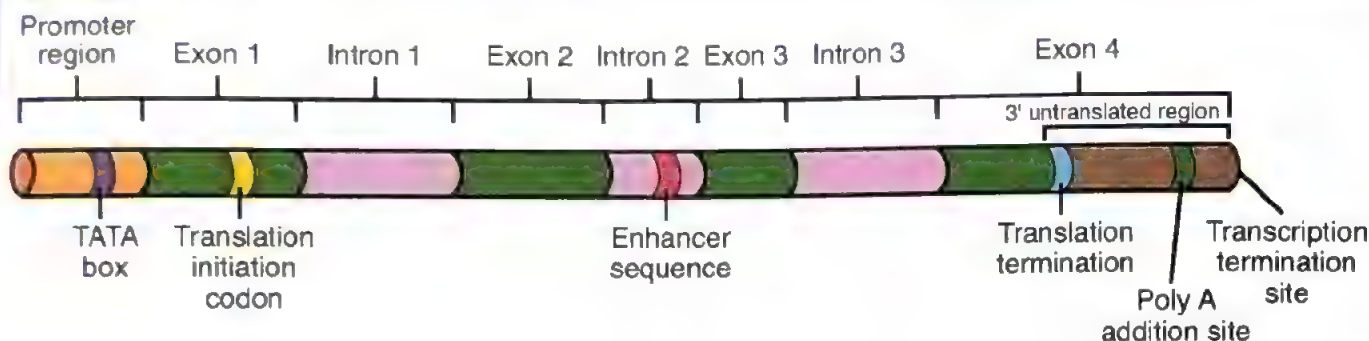
سرکوب رونویسی با متیلاسیون DNA

متیلاسیون بازهای سیتوزین در نواحی پیشبرنده (promoter) ژن‌ها، رونویسی آنها را سرکوب می‌کند. بنابراین برخی ژن‌ها در طی این فرآیند خاموش می‌شود. برای مثال، یکی از

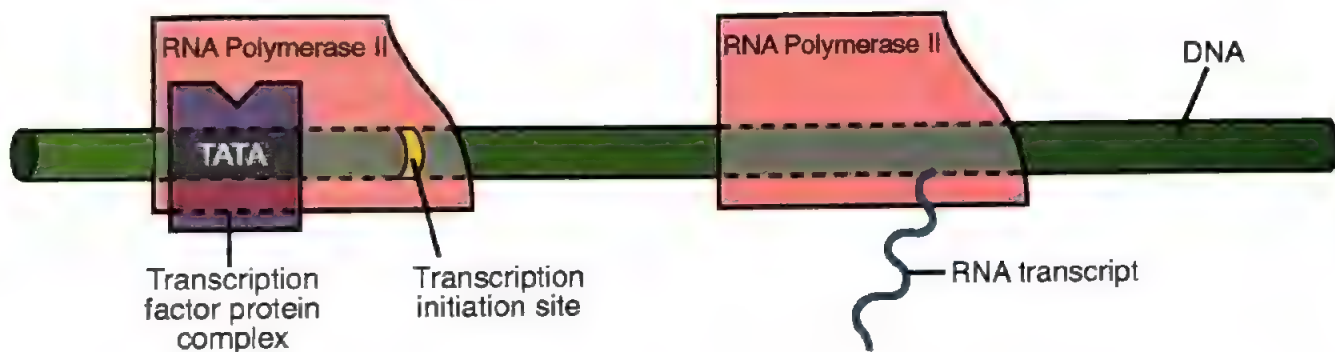


شکل ۱-۱. تصویری که نوکلئوزوم‌های تشکیل دهنده هر واحد پایه‌ای کروماتین را نشان می‌دهد. هر نوکلئوزوم از یک واحد هشت تایی پروتئین‌های هیستونی و تقریباً ۱۴۰ جفت باز DNA تشکیل شده است. نوکلئوزوم‌ها توسط DNA اتصال دهنده و پروتئین‌های هیستونی دیگری به هم متصل شده و مجموعه‌های بزرگتری را می‌سازند.

پیشبرنده (promoter region) که به RNA پلی‌مراز (RNA polymerase) جهت آغاز رونویسی (transcription) متصل می‌شود؛ جایگاه آغاز رونویسی (transcription initiation site)، جایگاه آغاز ترجمه (translation initiation site) برای قرار دادن اولین اسید آمینه در پروتئین؛ کدون انتهای ترجمه (translation termination codon) و منطقه غیر ترجمه‌ای ۳' که دارای یک توالی (جایگاه اضافی poly A) است که به پایداری mRNA کمک نموده و امکان خروج آن از هسته و ترجمه شدن به پروتئین را فراهم می‌آورد (شکل ۱-۲). طبق توافق و قرارداد عمومی، مناطق ۵' و ۳' ژن، در ارتباط با RNA رونویسی شده از ژن، مشخص می‌شوند. بنابراین DNA از انتهای ۵' به انتهای ۳' رونویسی شده و منطقه پیشبرنده در بالا دست (upstream) محل آغاز رونویسی قرار دارد (شکل ۱-۲). منطقه پیشبرنده که RNA پلی‌مراز به آن متصل می‌شود، معمولاً حاوی توالی TATA بوده که تحت عنوان جعبه TATA (TATA box) شناخته می‌شود (شکل ۱-۲). RNA پلی‌مراز جهت اتصال به این محل، نیاز به پروتئین‌های اضافه‌تری به نام عوامل رونویسی (transcription factors) دارد (شکل ۱-۳). همچنین عوامل رونویسی دارای بخش متصل شونده به DNA (DNA binding domain) ویژه به اضافه یک بخش



شکل ۱-۲ تصویری از یک ژن معمول که مناطق ذیل را نشان می‌دهد: ناحیه پیش‌برنده حاوی جعبه TATA؛ اگزون‌هایی که حاوی توالی DNA ترجمه شونده به پروتئین‌ها هستند؛ اینترون‌ها؛ جایگاه آغاز رونویسی؛ جایگاه آغاز ترجمه که رمز اولین اسید آمینه را به یک پروتئین پیام‌رسانی می‌کند؛ منطقه غیرترجمه‌ای ۳' که حاوی جایگاه اضافی پلی A است. این جایگاه در ثبات mRNA شرکت کرده و به آن اجازه خروج از هسته و ترجمه به یک پروتئین را می‌دهد.



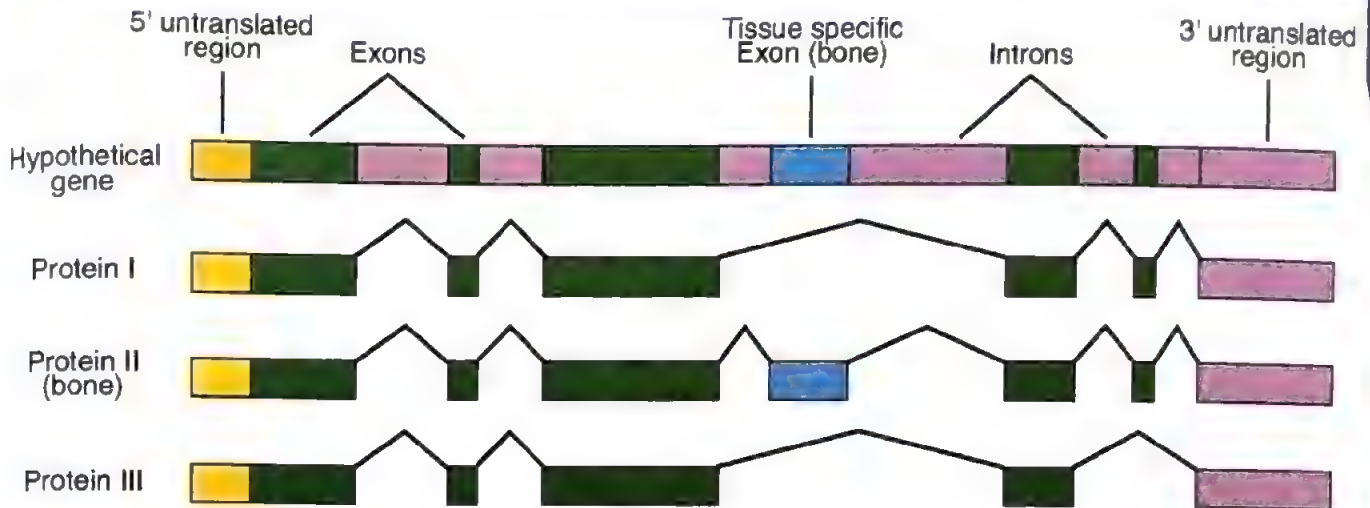
شکل ۱-۳ تصویری که اتصال RNA پلی‌مراز II به محل جعبه TATA در ناحیه پیش‌برنده یک ژن را نشان می‌دهد. این اتصال نیازمند مجموعه‌ای از پروتئین‌ها به همراه یک پروتئین اضافی به نام عامل رونویسی است. عوامل رونویسی جایگاه اتصال اختصاصی خود را بر روی DNA دارند و عمل آنها تنظیم بیان ژن است.

و یا با تغییر اتصال هیستون (که منجر به پایداری نوکلئوزوم‌ها و پیچش شدید DNA که باعث عدم رونویسی می‌شود، می‌گردد) بیان ژن‌ها را خاموش می‌کند.

■ سایر تنظیم‌کننده‌های بیان ژن

رونوشت اولیه ژن، RNA هسته‌ای (nuclear RNA: nRNA) نام دارد که گاهی اوقات RNA پیش‌پیامبر (pre-messenger RNA) نیز نامیده می‌شود. nRNA از mRNA طولانی‌تر است زیرا nRNA دارای اینترون‌ها هستند که در هنگام انتقال آن از هسته به سیتوپلاسم، حذف می‌شوند (spliced out). در حقیقت، این فرآیند حذف شدن و اتصال‌ها باعث می‌شود تا سلول از یک ژن خاص، پروتئین‌های متفاوتی را تولید کند. برای مثال، با حذف شدن اینترون‌های مختلف،

کروموزوم‌های X در هر سلول جنس مؤنث، در اثر این مکانیسم متیلاسیون غیرفعال می‌شود (غیرفعال شدن کروموزوم X [X chromosome inactivation]). به طور مشابهی، ژن‌های سلول‌های مختلفی توسط متیلاسیون سرکوب می‌شوند، به طوری که سلول‌های عضلانی، پروتئین‌های عضلانی (DNA پیش‌برنده آنها غالباً غیرمتیله است) تولید می‌کنند نه پروتئین‌های خونی (DNA آنها بسیار متیله شده است). در این حالت، هر سلول ویژگی خاص خود را کسب می‌کند. همچنین متیلاسیون DNA مسئول اثرگذاری ژنی (genomic imprinting) است که در طی آن فقط ژن به ارث رسیده از پدر یا مادر بیان شده و ژن دیگر خاموش می‌شود. حدوداً ۴۰ الی ۶۰ ژن انسان دچار روند اثرگذاری ژنی می‌شود و الگوی متیلاسیون آنها در طی روند اسپیرماتوژنیزس یا اووژنیزس طرح‌ریزی شده است. متیلاسیون با مهار اتصال عوامل رونویسی



شکل ۴-۱. تصویری از یک ژن فرضی که فرآیند اتصال متناوب جهت تشکیل پروتئین‌های مختلف از یک ژن را نشان می‌دهد. اتصال‌دهنده‌ها نواحی اختصاصی را بر روی رونوشت اولیه RNA هسته‌ای (nRNA) از یک ژن شناسایی می‌کنند. براساس این نواحی، اینترون‌های مختلف برداشته شده و بیش از یک پروتئین از یک ژن واحد تشکیل می‌شود. پروتئین‌های مشتق از یک ژن مشترک ایزوفرم‌های اتصال نام دارند.

برای ساخت و فعال‌سازی پروتئین‌ها وجود دارد و با این که فقط ۲۳۰۰ ژن وجود دارد ولی تعداد بالقوه پروتئین‌های قابل ساخت حدوداً ۵ برابر تعداد ژن‌ها است.

■ القاء و تشکیل ارگان

ارگان‌ها حاصل برهم‌کنش بین سلول‌ها و بافت‌ها هستند. اکثر یک گروه از سلول‌ها یا بافت‌ها باعث می‌شوند تا مجموعه‌ای از سلول‌ها یا بافت‌ها تغییر سرنوشت دهند که به این روند القاء (induction) می‌گویند. در هر یک از چنین برهم‌کنش‌هایی یک نوع سلول یا بافت، القاء‌کننده (inducer) است به طوری که علامت (signal) تولید می‌کند و گروه دیگر، پاسخ‌دهنده (responder) به آن علامت است. ظرفیت پاسخ به چنین علایمی را قابلیت یا توانش (competence) می‌نامند. توانش نیازمند فعالیت بافت پاسخ‌دهنده توسط عامل توانش (competence factor) است. بسیاری از برهم‌کنش‌های القایی، بین سلول‌های اپی‌تلیومی (پوششی) و سلول‌های مزانشیمی رخ می‌دهند که به آنها برهم‌کنش‌های اپی‌تلیومی - مزانشیمی (epithelial-mesenchymal interactions) می‌گویند (شکل ۵-۱). سلول‌های اپی‌تلیومی به صورت لوله و صفحاتی به یکدیگر متصل می‌شوند در حالی که سلول‌های مزانشیمی ظاهر فیروپلاستی داشته و در داریست خارج سلولی بخش می‌گردند (شکل ۵-۱). نمونه‌هایی از برهم‌کنش‌های

اگزون‌ها در الگوهای متفاوت به یکدیگر متصل می‌شوند (spliced in) که این روند را اتصال متناوب (alternative splicing) می‌نامند (شکل ۴-۱). این روند توسط اتصال‌دهنده‌ها (spliceosomes) انجام می‌شود. اتصال‌دهنده‌ها مجموعه‌هایی از RNAهای کوچک هسته‌ای (small nuclear RNAs: snRNAs) و پروتئین‌هایی هستند که مناطق خاص اتصال را در انتهای ۵' یا ۳' در nRNA تشخیص می‌دهند. پروتئین‌های ساخته شده از یک ژن مشترک را ایزوفرم‌های اتصال (splicing isoforms) می‌نامند (البته گونه‌های اتصال (splice variants) یا اشکال اتصال متناوب (alternative splice forms) نیز نامیده می‌شوند). این حالت فرصت را برای سلول‌های مختلف به وجود می‌آورد تا با استفاده از یک ژن مشترک، پروتئین‌های خاص آن نوع سلول را تولید کنند. برای مثال ایزوفرم‌های ژن *WT1* در تکوین غدد جنسی (گنادها) در مقایسه با تکوین کلیه‌ها، دارای عملکردهای متفاوتی هستند.

حتی پس از ساخت (ترجمه) پروتئین، ممکن است تغییرات پس از ترجمه (post-translational modifications) اتفاق بیفتد و عملکرد آن را تحت تأثیر قرار دهند. برای مثال، برخی از پروتئین‌ها برای اینکه فعال شوند، باید شکافته یا فسفریله گردند و برخی دیگر نیاز است تا با سایر پروتئین‌ها ترکیب شده یا از مناطق ذخیره‌شده رها شوند و یا به مناطق خاصی از سلول برسند. بنابراین، سطوح تنظیمی بسیاری

نمی‌یابند، انجام می‌گیرند. پروتئین‌های قابل انتشار که مسئول پیام‌رسانی پاراکرین (paracrine signaling) هستند، عوامل پاراکرین (paracrine factors) یا عوامل رشد و تمایز (growth and differentiation factors: GDFs) نامیده می‌شوند.

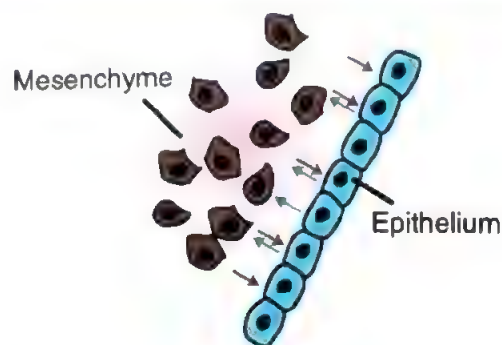
مسیرهای تبدیل و انتقال پیام

پیام‌رسانی پاراکرین

عوامل پاراکرین به وسیله مسیرهای تبدیل و انتقال پیام (signal transduction pathways) با فعال‌سازی مستقیم مسیر و یا مسدود کردن فعالیت مهار کننده (inhibitor) یک مسیر (ممانعت از مهار کننده مثلاً در مورد پیام‌رسانی hedgehog) عمل می‌کنند. مسیرهای تبدیل و انتقال پیام شامل مولکول پیام‌رسان (signaling molecule) [لیگاند (ligand)] و یک گیرنده (receptor) هستند (شکل ۱-۶). گیرنده در تمام طول غشاء سلولی امتداد داشته و دارای یک بخش خارج سلولی (extracellular domain) به نام منطقه اتصال لیگاند (ligand-binding region)، یک بخش سرتاسر غشایی (transmembrane domain) و یک بخش سیتوپلاسمی (cytoplasmic domain) است. هنگامی که لیگاند به گیرنده خود متصل می‌گردد، تغییرات ساختاری را در گیرنده القاء می‌کند تا بخش سیتوپلاسمی آن فعال شود. معمولاً نتیجه این فعالیت، بازگرداندن فعالیت آنزیمی به گیرنده است که اکثر اوقات این فعالیت یک عمل کینازی (kinase) می‌باشد که می‌تواند با استفاده از ATP (به عنوان سوپسترا) سایر پروتئین‌ها را فسفریله کند. در عوض، فسفریلاسیون، این پروتئین‌ها را جهت فسفریله کردن پروتئین‌های بیشتر فعال ساخته و در نتیجه، آشنایی از برهم‌کنش‌های پروتئینی صورت می‌گیرد تا در نهایت عامل رونویسی (transcription factor) را فعال کند. سپس این عامل رونویسی، بیان یک ژن را فعال ساخته یا مانع بیان آن می‌شود. این مسیرها، متعدد و پیچیده بوده و در برخی موارد به وسیله یک پروتئین مهارکننده پروتئین دیگر که آن پروتئین نیز به نوبه خود پروتئین دیگری را فعال می‌کند، مشخص می‌گردند (بسیار شبیه به پیام‌رسانی hedgehog).

پیام‌رسانی جوکستاکرین

پیام‌رسانی جوکستاکرین نیز از طریق مسیرهای تبدیل و

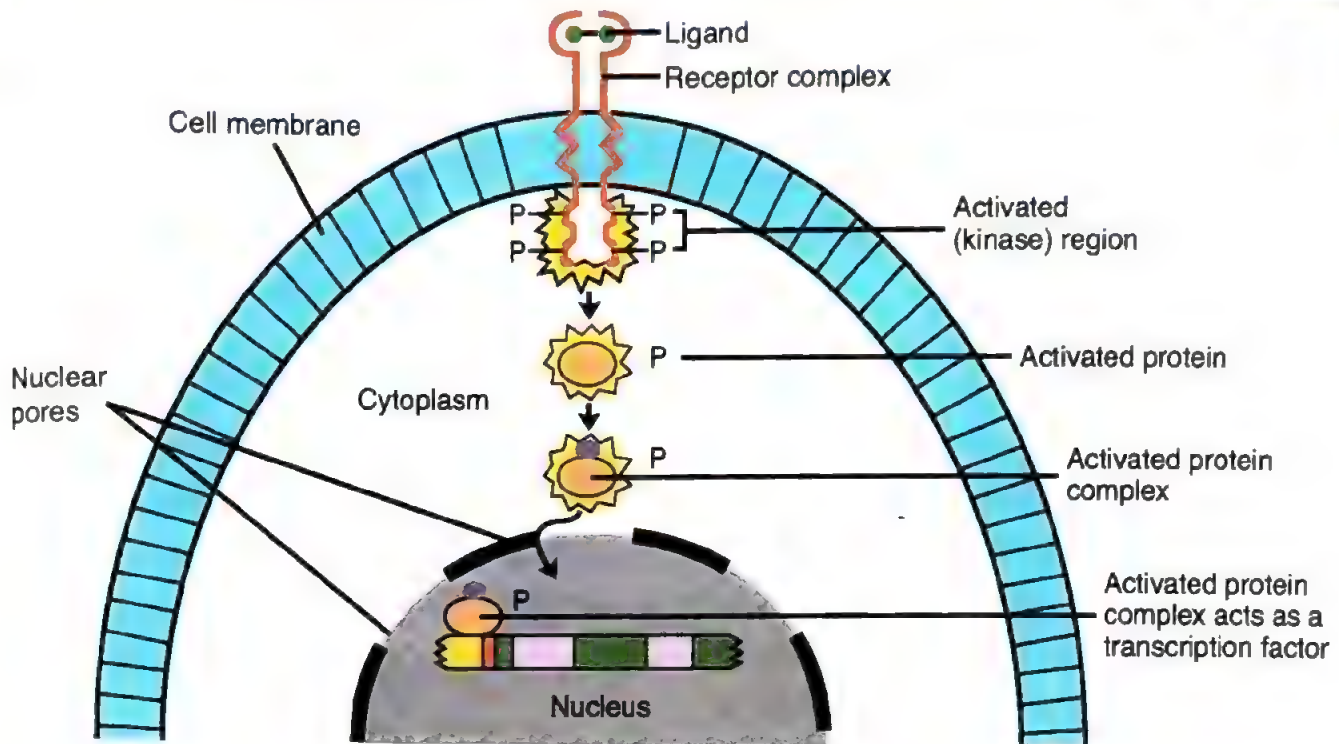


شکل ۱-۵. تصویری که برهم‌کنش اپی‌تلیومی - مزانشیمی را نشان می‌دهد. به دنبال یک پیام اولیه از یک بافت، بافت دوم جهت تبدیل به یک ساختار اختصاصی تمایز می‌یابد. بافت اولیه القاء کننده و بافت دوم، پاسخ‌دهنده است. هنگامی که فرآیند القا آغاز می‌شود، پیام‌ها (پیکان‌ها) در هر دو جهت برای تکمیل فرآیند تمایز حرکت می‌کنند.

اپی‌تلیومی - مزانشیمی شامل موارد زیر است: اندودرم لوله گوارش اولیه (gut endoderm) و مزانشیم اطراف آن برای تولید ارگان‌های مشتق‌شده از لوله گوارش اولیه شامل کبد و لوزالمعده (پانکراس)؛ مزانشیم اندام (limb mesenchyme) با اکتودرم پوشاننده آن (اپی‌تلیوم) برای بیرون زدن، رشد و تمایز اندام؛ اندودرم جوانه حالب (ureteric bud) و مزانشیم بلاستمای متانفریک (metanephric blastema) برای تولید نفرون‌ها در کلیه. همچنین برهم‌کنش‌های القایی می‌توانند بین دو بافت اپی‌تلیومی، مانند القای عدسی‌ها به وسیله جام بینایی (optic cup) صورت بگیرد. هر چند علامت اولیه از القاء کننده به پاسخ‌دهنده، آغازگر رویداد القایی است، ولی ارتباط متقابل (cross talk) بین دو نوع بافت یا سلول، برای ادامه تمایز، لازم و ضروری می‌باشد (شکل ۱-۵، پیکان‌ها).

پیام‌رسانی سلولی

پیام‌رسانی سلول به سلول (cell-to-cell signaling) برای القاء، بررسی توانایی پاسخ‌دهی و ارتباط متقابل بین سلول‌های القاء کننده و پاسخ‌دهنده لازم و ضروری است. این راه‌های ارتباطی توسط برهم‌کنش‌های پاراکرین (paracrine interactions)، که در آن‌ها پروتئین‌های ساخته شده توسط یک سلول در مسافتی کوتاه پخش شده و با سایر سلول‌ها برهم‌کنش دارند و یا توسط برهم‌کنش‌های جوکستاکرین (juxtacrine interactions) که در آن‌ها پروتئین‌ها انتشار



شکل ۱-۶ تصویری از یک مسیر معمول انتقال پیام که لیگاند و گیرنده‌های آن را نشان می‌دهد. فعال شدن گیرنده با اتصال به لیگاند میسر می‌شود. مشخصاً این فعالیت با واسطه آنزیم تیروزین کیناز انجام می‌گیرد. البته ممکن است سایر آنزیم‌ها نیز در اینجا حضور داشته باشند. در نهایت، فعالیت کینازی منجر به آشار فسفریلاسیون چندین پروتئین که عامل رونویسی را برای تنظیم بیان ژن فعال می‌کنند، می‌شوند.

زمینه و سوبسترای مناسبی برای سلول‌ها فراهم می‌سازند تا سلول‌ها بتوانند مستقر شده و یا مهاجرت کنند. برای مثال، لامینین و کلاژن نوع IV، از اجزاء تیغه قاعده‌ای (basal lamina) برای اتصال سلول اپی‌تلیومی هستند و مولکول‌های فیبرونکتین، داربستی را برای مهاجرت سلول تشکیل می‌دهند. گیرنده‌هایی که مولکول‌های خارج سلولی نظیر فیبرونکتین و لامینین را به سلول‌ها متصل می‌سازند، اینتگرین (integrin) نامیده می‌شوند. این گیرنده‌ها، مولکول‌های ماتریکس را به تشکیلات اسکلتی سلول (cytoskeletal machinery) مانند میکروویلامنت‌های اکترین (actin microfilaments) مرتبط می‌سازند. در نتیجه این قابلیت را فراهم می‌سازند تا سلول‌ها در امتداد داربست ماتریکس، با استفاده از پروتئین‌های انقباضی مثل اکترین (actin)، مهاجرت کنند. همچنین اینتگرین‌ها می‌توانند بیان ژن را القاء نموده و تمایز را در مواردی همچون کندروسیت‌ها (chondrocytes) که باید برای تشکیل غضروف به ماتریکس متصل شوند، تنظیم کنند. (۳) انتقال مستقیم پیام از سلولی به سلول دیگر به وسیله اتصالات سوراخ‌دار (gap junctions). این اتصالات به عنوان

انتقال پیام انجام می‌شود ولی عوامل قابل انتشار در این پیام‌رسانی دخیل نیستند. در عوض، سه مسیر وجود دارد که پیام‌رسانی جوکستا کرین در آنها رخ می‌دهد: (۱) یک پروتئین بر روی سطح یک سلول با یک گیرنده بر روی سلول مجاور، در یک روند مشابه پیام‌رسانی پاراکرین، برهم‌کنش می‌دهد (شکل ۱-۶). مسیر **Notch** (Notch pathway) نمونه‌ای از این نوع پیام‌رسانی است (به مبحث "مسیرهای پیام‌رسانی کلیدی در تکوین" در صفحات بعد رجوع کنید). (۲) لیگاند‌های موجود در داربست خارج سلولی که توسط یک سلول ترشح شده‌اند، با گیرنده‌های خود در سطح سلول مجاور برهم‌کنش دارند. ماتریکس خارج سلولی، محیطی است که سلول‌ها در بستر آن قرار گرفته‌اند. این محیط، از مولکول‌های بزرگی که توسط سلول‌ها ترشح شده‌اند، تشکیل شده است. این مولکول‌ها شامل کلاژن (collagen)، پروتئوگلیکان‌ها (proteoglycans) (مانند کندرویتین سولفات‌ها [chondroitin sulfates]، هیالورونیک اسید [hyaluronic acid] و غیره) و گلیکوپروتئین‌هایی (glycoproteins) مثل فیبرونکتین (fibronectin) و لامینین (laminin) هستند. این مولکول‌ها،

شناسایی شده است که می‌توانند صدها ایزوفرم پروتئینی را به وسیله تغییر در نحوه اتصال RNA یا کدون‌های ابتدایی خود تولید کنند. پروتئین‌های FGF تولید شده توسط این ژن‌ها، مجموعه‌ای از کینازهای گیرنده تیروزین (tyrosine receptor kinases) به نام گیرنده‌های عامل رشد فیبروبلاست (fibroblast growth factor receptors: FGFRs) را فعال می‌کنند. این گیرنده‌ها به نوبه خود مسیرهای پیام‌رسانی متنوعی را فعال می‌سازند. FGFها به طور ویژه برای رگ‌زایی (angiogenesis)، رشد آکسون و تمایز مزودرم مهم هستند. هر چند در این خانواده، عوامل زیادی وجود دارند، به طوری که FGFها گاهی می‌توانند جایگزین یکدیگر گردند، ولی هر FGF مسئول رویدادهای تکوینی خاصی است. برای مثال FGF8 برای تکوین اندام‌ها و بخش‌هایی از مغز مهم است.

پروتئین‌های *hedgehog*

علت نام‌گذاری ژن *hedgehog* کد کردن الگوی از موهای زیر بر روی ساق مگس سرکه که شبیه خارپشت (*hedgehog*) می‌باشد، است. در پستانداران، سه ژن *hedgehog* وجود دارد: *sonic hedgehog* و *Indian desert* و ژن *sonic hedgehog* (SHH) در بسیاری از رویدادهای تکوینی درگیر است (به مبحث "مسیرهای پیام‌رسانی کلیدی در تکوین" در صفحات بعد رجوع کنید).

پروتئین‌های *WNT*

حداقل ۱۵ ژن مختلف *WNT* وجود دارند که مربوط به ژن قطبیت قطعه‌ای *wingless* در مگس سرکه هستند. گیرنده‌های آنها، اعضای پروتئین‌های خانواده پرزدار (*frizzled family*) هستند. پروتئین‌های *WNT* در تنظیم الگوی اندام‌ها، تکوین مغز میانی (*midbrain*) و برخی از جنبه‌های تمایز سومیت‌ها و دستگاه ادراری - تناسلی دخیل هستند.

ابرخانواده $TGF-\beta$

ابرخانواده $TGF-\beta$ ، بیش از ۳۰ عضو دارد که شامل عوامل رشد تغییرشکل‌دهنده بتا ($transforming growth factor-\beta$: $TGF-\beta$ s)، پروتئین‌های شکل‌دهنده استخوان (bone morphogenetic proteins: BMPs)، خانواده اکتیوین (*activin family*)، عامل مهارکننده مولرین (*müllerian inhibiting factor*: MIF) یا هورمون

کانال‌هایی جهت عبور مولکول‌های کوچک و یون‌ها در بین سلول‌ها به وجود می‌آیند. چنین ارتباطی در سلول‌هایی که به طور محکم به یکدیگر متصل شده‌اند (مثل اپی‌تلیوم‌های لوله گوارش ابتدایی و لوله عصبی) مهم است. زیرا این نوع اتصالات امکان فعالیت هماهنگ سلول‌ها را فراهم می‌سازند. اتصالات سوراخ‌دار از پروتئین‌های کانکسین (*connexin proteins*) ساخته شده‌اند. این پروتئین‌ها نیز کانال‌ها را می‌سازند. کانال‌ها نیز دو سلول مجاور را به هم "متصل" می‌کنند.

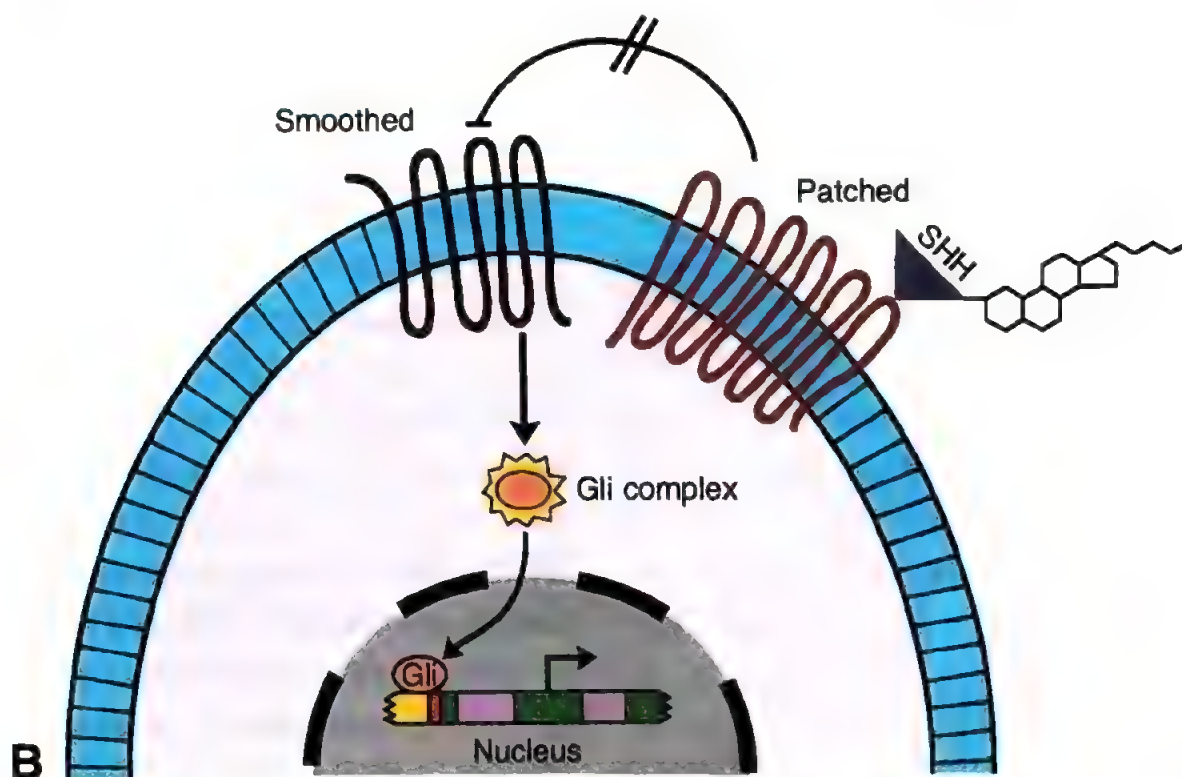
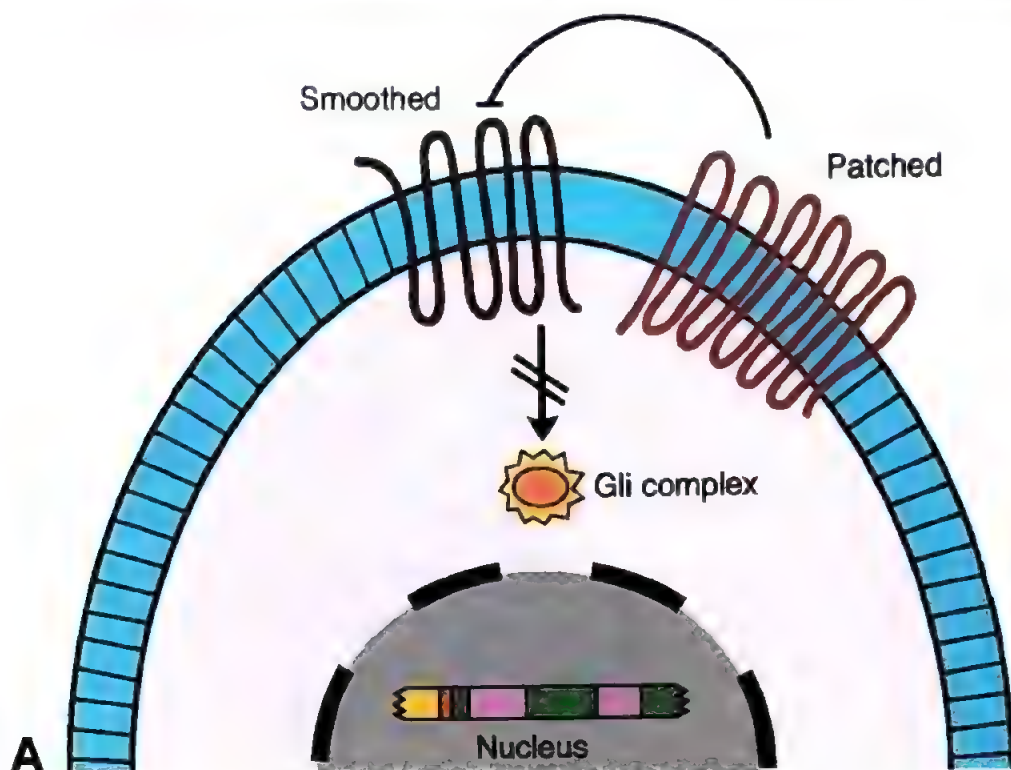
لازم به ذکر است که مقدار زیادی از ساختارهای اضافی در روند تبدیل و انتقال پیام وجود دارند. برای مثال اعضای زیادی در خانواده مولکول‌های پیام‌رسانی پاراکرین وجود دارند به طوری که سایر ژن‌ها در این خانواده ممکن است فقدان عضو دیگر را جبران کنند. بنابراین، کاهش عملکرد یک پروتئین پیام‌رسان که به علت جهش ژنی به وجود می‌آید، لزوماً منجر به تکوین ناهنجار یا مرگ نمی‌شود. علاوه بر این، ارتباط متقابلی (*cross talk*) بین مسیرها وجود دارد، به طوری که این مسیرها به طور تنگاتنگی به یکدیگر مرتبط شده‌اند. این اتصالات، مناطق اضافی متعددی را برای تنظیم پیام‌رسانی فراهم می‌سازند.

عوامل پیام‌رسانی پاراکرین

تعداد زیادی از عوامل پیام‌رسانی پاراکرین (*paracrine signaling factors*) وجود دارند که عوامل رشد و تمایز (GDFs) نامیده می‌شوند. اکثر آنها در چهار خانواده طبقه‌بندی می‌شوند که اعضای هر خانواده، مکرراً برای تنظیم تکوین و تمایز ارگان‌ها و دستگاه‌ها به کار می‌روند. علاوه بر آن، عوامل رشد و تمایز (GDFs) مشابه در تمام سلسله جانوران از مگس سرکه (*drosophila*) تا انسان، تکوین ارگان‌ها را تنظیم می‌کنند. چهار گروه عوامل رشد و تمایز (GDFs) سلول عبارتند از: عامل رشد فیبروبلاست (*fibroblast growth factor*: $TGF-\beta$), *WNT*, *hedgehog* و خانواده‌های عامل رشد تغییر شکل دهنده بتا ($transforming growth factor-\beta$: $TGF-\beta$). هر خانواده از GDFها با گیرنده‌های هم خانواده خود برهم‌کنش دارند و این گیرنده‌ها نیز همانند خود مولکول‌های پیام‌رسان در تعیین نتیجه پیام مهم هستند.

عوامل رشد فیبروبلاست

دلیل نام‌گذاری اولیه این عوامل به خاطر تحریک رشد فیبروبلاست‌ها در محیط کشت بود. حدود ۲۴ ژن *FGF*



شکل ۷-۱. مسیر پیام‌رسانی sonic hedgehog (SHH). A. دیاگرامی از سلول که مهار Patched مولکول (گیرنده) Smoothened را نشان می‌دهد. این مهار، باعث بلوک شدن فعالیت پروتئین‌های Gli که به طور طبیعی پیام SHH را انتقال می‌دهد، می‌شود. B. دیاگرامی که اتصال SHH به گیرنده خود یعنی patched را نشان می‌دهد. این اتصال باعث برداشته شدن و حذف مهار Patched مولکول (گیرنده) Smoothened می‌شود. سپس فعال شدن Smoothened باعث تنظیم افزایشی عوامل رونویسی Gli می‌گردد. این عوامل به DNA متصل شده و ژن‌های اثرکننده پایین دست در مسیر SHH را کنترل می‌کند.

یابند. با این حال ما امروزه می‌دانیم که انبوهی از مولکول‌های پیام‌رسان وجود دارند که به طور هماهنگ با هم، تکوین را تنظیم می‌کنند که در این بین **SHH** اصلی‌ترین مورفوژن از بین بقیه مولکول‌ها است. این پروتئین در تکوین عروق بدن، تشکیل محورهای چپ - راست، تعیین خط میانی بدن، مخچه، سازمان‌دهی عصبی، اندام‌ها، سازمان‌دهی و الگوی عضلات صاف، قلب، لوله گوارش اولیه، حلق، ریه‌ها، پانکراس، کلیه‌ها، مثانه، فولیکول‌های مو، دندان‌ها، تیموسیت‌ها، گوش داخلی، چشم‌ها و جوانه‌های چشایی، یعنی در حقیقت انبوهی از رویدادهای تکوین دخالت دارد. مسیر پیام‌رسانی **Sonic** در شکل ۷-۱ نشان داده شده است. این پروتئین به گیرنده خود یعنی **Patched (Ptc)** متصل می‌شود. **Patched** پروتئینی است که به طور طبیعی پروتئین شبه‌گیرنده **Smoothed (Smo)** را مهار می‌کند. با اتصال **SHH** به **Ptc**، فعالیت **Ptc** از بین رفته و مهار از روی **Smo** برداشته می‌شود. بنابراین **Smo** فعال شده که در نتیجه آن فعالیت خانواده **GLI** (۱ الی ۳) عوامل رونویسی که بیان ژن‌های هدف را کنترل می‌کند، آغاز و تنظیم می‌شود. اختصاصی بودن بیان **SHH** در انواع سلول‌های گوناگون توسط اجزای تقویت‌کننده چندگانه که به طور مستقل رونویسی **SHH** در سلول‌ها و بافت‌های مختلف را فعال می‌کنند، تنظیم می‌شود.

پروتئین **SHH** برخی ویژگی‌های منحصر به فردی دارد. به طور مثال، **SHH** پس از ترجمه شدن شکافته شده و کلاسترول (**cholesterol**) به پایانه **C (C-terminus)** بخش انتهایی **N (N-terminal domain)** آن اضافه می‌شود. این اضافه شدن کلاسترول باعث می‌شود که **SHH** به غشای پلاسمایی متصل شود. سپس یک نیمه اسید پالمیتیک (**palmitic acid moiety**) به پایانه **N (N-terminus)** اضافه شده و **SHH** کاملاً عملکردی می‌شود. رهاسازی آن از غشای پلاسمایی توسط پروتئین سرتاسر غشایی (ترانس‌ممبران) **Dispatched** صورت می‌گیرد که در این حالت، **SHH** یک شیب غلظتی از فعالیت خود به عنوان یک مورفوژن ایجاد می‌کند.

قطبیت سلولی مسطح: مسیر گسترش همگرا
مسیر قطبیت سلولی مسطح (**planar cell polarity**)
(**PCP** pathway) فرآیند گسترش همگرا (**convergent extension**) را تنظیم می‌کند. در طی فرآیند گسترش همگرا یک بافت طولی‌تر و باریک‌تر می‌شود (شکل ۸A-۱). برای

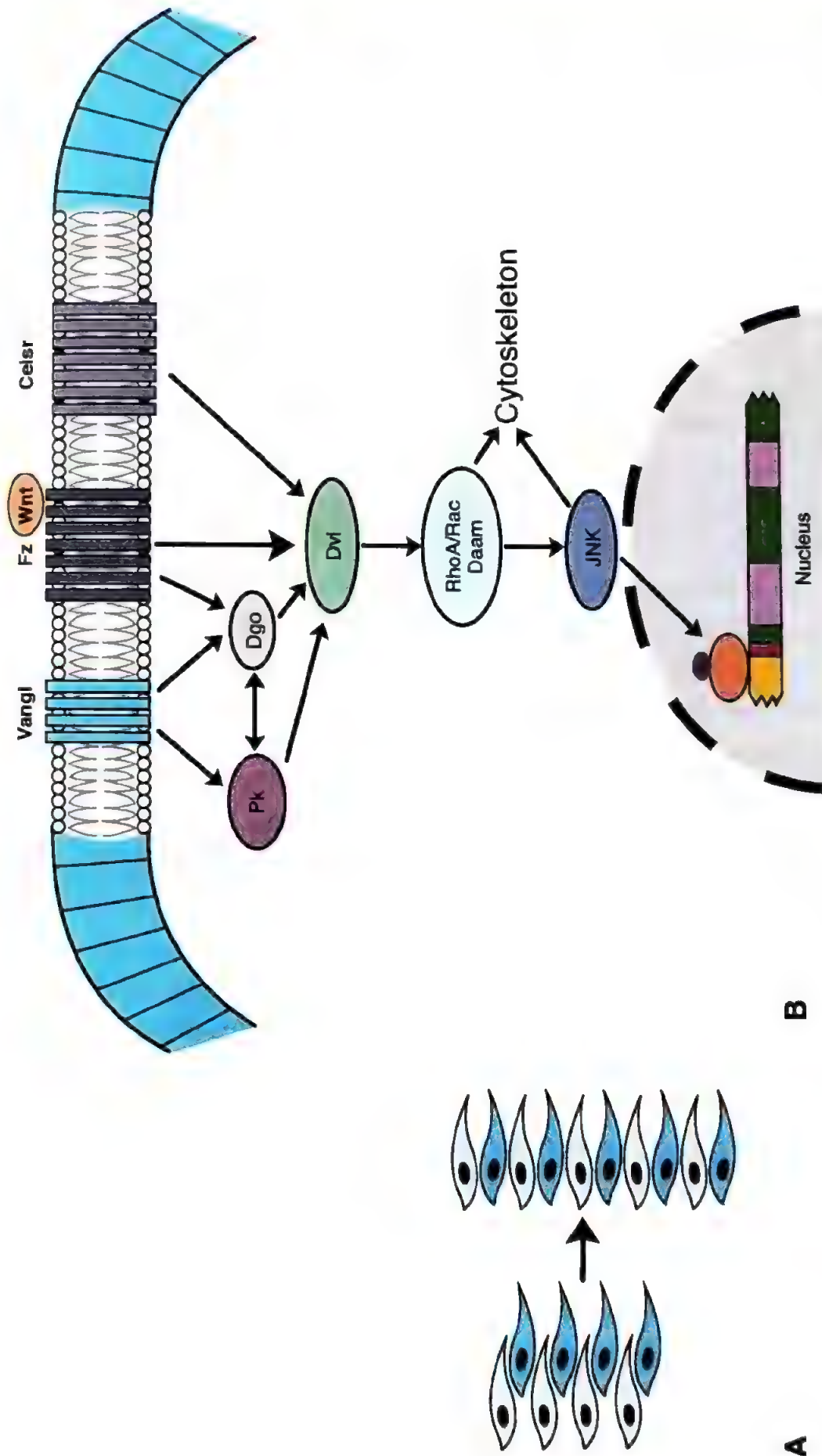
ضدمولرین (anti-müllerian hormone) و سایر موارد است. اولین عضو این ابر خانواده، **TGF-β1** است که از سلول‌های تغییر یافته توسط ویروس‌ها (**virally transformed cells**) جدا شده است. اعضای **TGF-β** برای تشکیل ماتریکس خارج سلولی و شاخه شاخه شدن اپی‌تلیوم که در تکوین ریه، کلیه و غده بزاقی رخ می‌دهد، مهم هستند. خانواده **BMP** القاکننده تشکیل استخوان است و در تنظیم تقسیم سلولی، مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی یا آپوپتوزیس (**apoptosis**) و مهاجرت سلولی و چند عملکرد دیگر نقش دارد.

سایر مولکول‌های پیام‌رسان پاراکرین

گروه دیگری از مولکول‌های پیام‌رسان پاراکرین در طی دوران تکوین، نوروترانسمیترها (شامل سروتونین، گاما-آمینوبوتیریک اسید (**GABA**))، اپی‌نفرین و نوراپی‌نفرین) هستند که به عنوان لیگاند عمل کرده و به گیرنده‌ها متصل می‌گردند (همانند کاری که پروتئین‌ها می‌کنند). این مولکول‌ها فقط نوروترانسمیتر نورون‌ها نیستند، بلکه پیام‌های مهم برای تکوین رویان نیز محسوب می‌شوند. برای مثال، سروتونین (**5-HT**) به عنوان لیگاند برای تعداد زیادی از گیرنده‌ها که اکثر آنها گیرنده‌های متصل به پروتئین **G protein-coupled G** (**receptors**) هستند، عمل می‌کند. از طریق این گیرنده‌ها، سروتونین عملکردهای زیادی را در سلول (تکثیر و تمایز سلول) تنظیم کرده و برای تعیین جهت (سمت‌گزینی) در بدن رویان، گاسترولاسیون، تکوین قلب و سایر روندهای مراحل اولیه تمایز مهم است. همچنین نوراپی‌نفرین از طریق گیرنده‌ها عمل کرده و در روند آپوپتوزیس (**apoptosis**) یا مرگ برنامه‌ریزی شده سلول در فضای بین انگشتان و در سایر انواع سلولی نقش دارد.

■ مسیرهای پیام‌رسانی کلیدی در تکوین

Sonic Hedgehog: ژن اصلی برای رویان‌زایی
در دوره‌ای که بیولوژی مولکولی پیشرفت چندانی حاصل نکرده بود، رویان‌شناسان بر این باور بودند که یک پیام اصلی (**master signal**) همه جنبه‌های تکوین رویانی را هدایت می‌کند. این پیام، به عنوان یک مورفوژن (**morphogen**) عمل می‌کند که یک مولکول مترشحه است که یک شیب غلظت داشته و سلول‌ها را هدایت می‌کند که به چه بافت و ارگانی تمایز



شکل ۸-۱. تصویر شماتیک از روند گسترش همگرا که در طی آن، سلول‌ها در سلول‌های همجوار خود فرو می‌روند تا محور دراز [طولی] بافت، طولی‌تر گردد. این روند در طی تولید شلن لوله عصبی در حین نورولاسیون اتفاق می‌افتد. روند گسترش همگرا وابسته به مسیر *PCP* (سازمان‌دهی مجدد سلول‌ها و صفحات سلولی در صفحه بافتی) است. این مسیر نیز به وسیله مسیر پیام‌رسانی *WNT* غیر استاندارد (غیر معمول) تنظیم می‌شود. *Wnt* به گیرنده خود یعنی *Frizzled* متصل می‌شود. این گیرنده نیز به همراه دو پروتئین ترانس‌ممبران (عرض غشایی) دیگر تحت عنوان *Celsr* و *Vangl* مولکول *DISHEVELLED* را فعال می‌کند. سپس *Dishevelled* از طریق کینازهای *Rho* و *Rac* باعث تنظیم افزایشی کینازهای *[JNK]* *c-Jun* N-terminal که تغییرات اسکلت سلولی و اثر کننده‌های پایین دست (شامل عوامل رونویسی) را کنترل می‌کنند، می‌شود.

بریده می‌شود. این مسیر یک مسیر مستقیم است به طوری که در آن هیچ پیام‌ر ثانویه وجود ندارد. بنابراین بخش بریده شده پروتئین به طور مستقیم وارد هسته شده و به پروتئین متصل شونده به DNA متصل می‌شود به طوری که به طور طبیعی رونویسی ژن‌های هدف Notch را سرکوب می‌کند اتصال Notch، اثر مهارکنندگی سرکوب کننده را حذف کرده و باعث فعالیت ژن‌های پایین دست می‌شود (شکل ۹-۱).

پیام‌رسانی Notch در تکثیر سلولی، آپوپتوز و تغییر از ایپتلیوم به مزانشیم دخالت دارد. همچنین این پیام‌رسانی اهمیت به سزایی در تمایز نورونی، تشکیل و اختصاصی شدن عروق خونی (آنژیوژنیزس)، قطعه‌قطعه شدن (سگمنتاسیون) سوماتها، تکوین سلول‌های بتای (β -cells) پانکراس، تمایز سلول‌های B و T (β -and T-cells) در دستگاه ایمنی، تکوین سلول‌های مویی گوش داخلی و دیواره‌بندی مجرای خروجی قلب دارد. جهش در *JAG1* یا *NOTCH2* باعث ایجاد سندرم آلایژیل (Alagille syndrome) می‌شود. از ویژگی‌های این سندرم، نقایص مجرای خروجی قلب و ناهنجاری‌های اسکلتی، چشمی، کلیوی و کبدی می‌باشد. جهش *JAG1* با تترالوژی فالوت (یک نقص مجرای خروجی قلب) نیز مرتبط است.

خلاصه

در طی قرن گذشته، رویان‌شناسی از یک علم مشاهداتی به یک علم دربرگیرنده پیشرفت‌های خیره‌کننده مولکولی و تکنولوژیک ارتقاء یافته است. روش‌های مشاهداتی و جدید با یکدیگر امکان فهم بهتر خاستگاه تکوین طبیعی و غیرطبیعی و در نتیجه ارائه راه‌های مقابله با نواقص مادرزادی و درمان آنها را فراهم ساخته‌اند. در این راستا، دانش نحوه عملکرد ژن، رویکردهای کاملاً جدیدی را در این علم ایجاد نموده است.

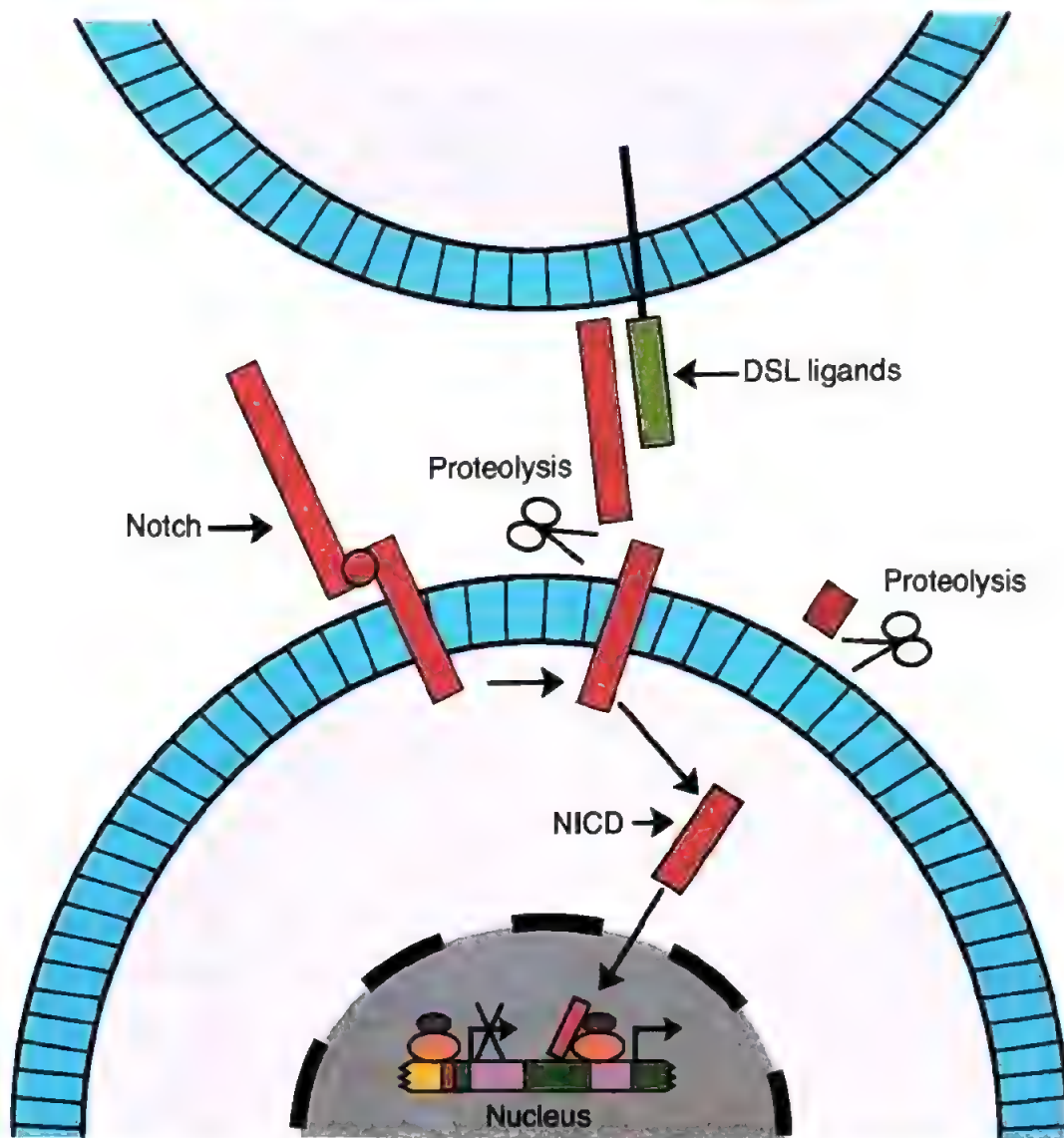
حدود ۲۳۰۰۰ ژن در ژنوم انسان وجود دارد، ولی این ژن‌ها حدود ۱۰۰,۰۰۰ پروتئین را کدگذاری می‌کنند. ژن‌ها در مجموعه‌ای از DNA و پروتئین‌ها قرار دارند که به آنها کروماتین می‌گویند. واحد پایه‌ای ساختار کروماتین، نوکلئوزوم است. کروماتین به طور محکم پیچ خورده است، به طوری که نوکلئوزوم‌ها شبیه دانه‌های تسبیح بر روی رشته DNA قرار می‌گیرند. در این وضعیت به کروماتین، هتروکروماتین می‌گویند. برای انجام رونویسی، DNA باید از روی دانه‌ها باز شود که در این حالت به آن یوکروماتین می‌گویند. ژن‌ها درون رشته‌های DNA قرار داشته و حاوی مناطقی تحت عنوان

مثال، در طی تشکیل لوله عصبی (نورولاسیون)، صفحه عصبی نازک‌تر و طولی‌تر می‌شود تا شیار عصبی را بین چین‌های عصبی بسازد. به طور مشابهی، در طی گاسترولاسیون، سلول‌ها به سمت داخل حرکت کرده و محور رویانی (embryonic axis) طولی می‌شود. مثال‌های دیگر گسترش همگرا شامل طولی شدن راه خروجی قلب (cardiac outflow tract) و حرکت چین‌های جدار طرفی بدن (lateral body wall folds) به سمت خط وسط می‌باشد. گسترش همگرا مستلزم تغییراتی در شکل سلول به همراه حرکت سلول و ارتباطات درهم فرو رونده با سایر سلول‌ها است (شکل ۸A-۱).

PCP اشاره به سازمان‌دهی دوباره سلول‌ها و صفحات سلولی در صفحه یک بافت دارد. این حالت در روند گسترش همگرا دیده می‌شود. مسیر پیام‌رسانی PCP اصلی، یک مسیر غیرمعمول است. این مسیر شامل گیرنده Wnt به نام **Frizzled** (Fz) و دو پروتئین عرض غشایی دیگر تحت عنوان **Celsr** و **Vangl** می‌باشد (شکل ۸B-۱). این پروتئین‌های عرض غشایی به طور اساسی، فعالیت **DISHEVELLED** (*DVL*)، چه به طور مستقیم و یا از طریق اثر کننده‌های پایین دست (downstream effectors) [همانند Prickle (PK) و **Diego** (Dgo)] را مورد هدف قرار می‌دهد. در عوض، *DVL* پیام‌رسانی از طریق کینازهای Rho و Rac را تنظیم می‌کند تا کینازهای c-Jun N-terminal (JNK) فعال گردند. این مسئله نیز باعث کنترل تغییرات اسکلت سلولی و سایر اثر کننده‌های پایین دست (شامل عوامل رونویسی) می‌شود. جهش در بسیاری از این ژن‌ها (شامل *FZ*، *CELSR*، *VANGL* و *DVL*) منجر به نقایص لوله عصبی در موش‌ها و جهش در ژن‌های *VANGL*، با نقایص لوله عصبی در انسان مرتبط است.

مسیر Notch

گیرنده‌های عرض غشایی **Notch** به لیگاند‌های عرض غشایی خانواده **DSL** (*Delta/Serrate/LAG-2*) متصل می‌شوند. برای این کار می‌بایست سلول‌ها در تماس با هم قرار بگیرند (پیام‌رسانی جوکستاکرین) تا روند پیام‌رسانی انجام شود. در پستانداران، چهار عضو خانواده Notch و پنج لیگاند عرض غشایی (*Delta 1 to 3* و *Jagged 1 and 2*) وجود دارد. اتصال یکی از این پروتئین‌ها به یک گیرنده Notch باعث ایجاد یک تغییر ساختاری در پروتئین Notch می‌شود، به طوری که بخشی از آن در سمت سیتوپلاسمی غشا پلاسمایی



شکل ۹-۱. تصویر شماتیک نشان‌دهنده مسیر پیام‌رسانی Notch. گیرنده‌های Notch قرار گرفته بر روی یک سلول به لیگاندی از خانواده DSL [Serrate یا Jagged] که بر روی یک سلول مجاور قرار دارد (پیام‌رسانی جوکستاکرین)، متصل می‌شود. این برهمکنش گیرنده - لیگاند یک آنزیم پروتولیتیک را فعال می‌کند. این آنزیم نیز پروتئین Notch را بریده تا برش خارج سلولی (Notch extracellular truncation: NEXT) فعال شده متصل به غشا تولید شود. سپس NEXT توسط آنزیم سکریتاز داخل سلولی (intracellular secretase enzyme) بریده می‌شود. این آنزیم با رها شدن جایگاه داخل سلولی Notch (Notch intracellular domain: NICD) که در حقیقت بخش پیام‌رسان فعال گیرنده Notch اصلی و اولیه است، به وجود می‌آید. NICD به طور مستقیم به هسته جابه‌جا می‌شود. در هسته نیز به سرکوب‌کننده‌های رونویسی متصل شده و فعالیت مهارتی ژن‌های هدف پایین دست مسیر Notch را حذف می‌کند.

کدون انتهایی ترجمه و منطقه غیرترجمه‌ای ۳' که دارای توالی (جایگاه اضافی توالی poly A) کمک کننده به پایداری mRNA است. RNA پلی‌مراز به منطقه پیش‌برنده که معمولاً حاوی توالی TATA (جعبه TATA) است، متصل می‌گردد. این اتصال به پروتئین‌های اضافی تحت عنوان عوامل رونویسی (transcription factors) نیاز دارد. متیلاسیون بازهای سیتوزین در ناحیه پیش‌برنده ژن‌ها، آنها را خاموش کرده و مانع

اگزون‌ها (exons) که می‌توانند به پروتئین‌ها ترجمه شوند و مناطق غیرقابل ترجمه‌ای تحت عنوان اینترون‌ها (introns) هستند. همچنین یک ژن معمولی، شامل اجزای زیر است: منطقه پیش‌برنده (promoter region) که هنگام شروع رونویسی، RNA پلی‌مراز (RNA polymerase) به آن متصل می‌گردد؛ جایگاه آغاز رونویسی (transcription initiation site) برای قرار دادن اولین اسید آمینه پروتئین؛

محصولات ماتریکس خارج سلولی، لیگاندهای متصل به سطح سلولی و ارتباطات مستقیم سلول به سلول باشند.

مسیرهای پیام‌رسانی سلولی فراوانی وجود دارند که در تکوین مهم هستند. دو تا از این مسیرها کلیدی بوده که در آنها SHH و مسیر WNT غیرمتعارف (noncanonical WNT pathway) [که البته بهتر است مسیر PCP نامیده شود که گسترش همگرا را تنظیم می‌کند] دخیل هستند. همچنین SHH یک ژن اصلی (master gene) است و وقتی محصول پروتئینی این ژن به گیرنده خود یعنی Patched متصل شد، اثر مهاری Patched را بر روی Smoothed حذف می‌کند. در صورت فعال شدن، Smoothed می‌تواند خانواده GLI از عوامل رونویسی را فعال و تنظیم کند. خانواده GLI نیز پیام‌رسانی پایین دست توسط SHH را کنترل می‌کند. SHH یک عامل قابل انتشار با یک مولکول کلاسترول متصل شده به خود است که به عنوان یک مورفوژن با ایجاد شیب غلظت (که پاسخ‌های سلول‌ها را تنظیم می‌کند) عمل می‌کند. پیام‌رسانی SHH در بسیاری از رویدادهای تکوین مثل تعیین شدن خط میانی بدن و عدم تقارن چپ - راست (سمت‌گزینی) و در سازمان‌دهی بسیاری از ارگان‌های گوناگون شرکت می‌کند.

PCP حرکت سلول‌ها و صفحاتی از سلول‌ها در صفحه یک بافت را تنظیم می‌کند. در طی این حرکات، سلول‌ها با یکدیگر تماس برقرار کرده و درهم فرو می‌روند (intercalation)، به طوری که در اثر آن بافت طولی می‌شود. به این روند طولی شدن، گسترش همگرا گفته می‌شود. این نوع از حرکت سلول‌ها، مسئول طولی شدن رویان و لوله عصبی به ترتیب در طی روندهای گاسترولاسیون و نورولاسیون است. چندین ژن در تنظیم این روند طولی شدن درگیر هستند: ژن‌های WNT و گیرنده آن (FRIZZLED, CELSR, VANGL) که پروتئین‌های عرض غشایی را کد می‌کنند؛ ژن DISHEVELLED که پروتئینی را کد می‌کند که از طریق کینازهای Rho و Rac عمل می‌کند تا اسکلت سلولی را تحت تأثیر قرار دهد؛ و سایر ژن‌های تنظیم‌کننده حرکات سلولی. جهش‌های این ژن‌ها باعث نقایص عصبی در موش‌ها می‌شود. البته جهش‌های VANGL نیز مرتبط با نقایص مشابهی در انسان هستند.

□ پرسش‌ها

۱. مفهوم توانش به پاسخ (competence to)

انجام رونویسی می‌شود. این فرآیند مسئول غیرفعال شدن کروموزوم X (که در طی آن ژن‌های موجود بر روی یک کروموزوم X جنس مؤنث بیان نمی‌شوند) و همچنین پدیده اثرگذاری ژنی (که در طی آن یا ژن‌های مادری یا ژن‌های پدری سرکوب می‌شوند) است.

پروتئین‌های مختلفی می‌توانند از یک ژن منفرد در طی روند اتصال متناوب تولید شوند. در این روند، با استفاده از اتصال دهنده‌ها (اسپلوزوم‌ها)، اینترون‌های مختلفی حذف می‌شوند. پروتئین‌هایی را که بدین وسیله ساخته می‌شوند، ایزوفرم‌های اتصال یا گونه‌های اتصال می‌نامند. همچنین پروتئین‌ها به وسیله تغییرات پس از ترجمه (مثل فسفریلاسیون یا شکافته شدن) تغییر می‌کنند.

القاء روندی است که در آن گروهی از سلول‌ها یا بافت‌ها (القاءکننده) باعث می‌شوند تا گروهی دیگر (پاسخ دهنده) سرنوشت خود را تغییر دهند. این ظرفیت پاسخ را قابلیت یا توانش می‌نامند و باید با دخالت عامل توانش انجام شود. بسیاری از پدیده‌های القاء در اثر برهم‌کنش‌های اپی‌تلیومی - مزانشیمی رخ می‌دهند.

مسیرهای تبدیل و انتقال پیام شامل یک مولکول علامت‌دهنده به نام لیگاند و یک گیرنده است. معمولاً گیرنده در ضخامت غشاء سلول گسترش یافته و با اتصال به لیگاند مخصوص به خود فعال می‌شود. فعال شدن با توانایی فسفریله کردن سایر پروتئین‌ها که اکثراً به صورت کیناز هستند، صورت می‌گیرد. این فعال شدن، آبشاری از فعالیت‌های آنزیمی را در بین پروتئین‌ها به راه می‌اندازد که نتیجه آن، شروع به کار عامل رونویسی برای آغاز بیان ژن است.

پیام‌رسانی سلول به سلول ممکن است به صورت پاراکرین به وسیله عوامل قابل انتشار (diffusable factors) و یا جوکستاکرین به وسیله گروهی از عوامل غیرقابل انتشار (nondiffusable factors) انجام گیرد. پروتئین‌های مسئول پیام‌رسانی پاراکرین، عوامل پاراکرین یا عوامل رشد و تمایز (GDFs) نام دارند. چهار خانواده اصلی از GDFها وجود دارد: عوامل رشد فیبروبلاست (FDFs)، WNTs، Hedgehogs و عوامل رشد تغییر شکل دهنده بتا (TGF- β s). علاوه بر پروتئین‌ها، نوروترانسمیترهایی مثل سروتونین (5-HT) و نوراپی‌نفرین نیز در پیام‌رسانی پاراکرین عمل می‌کنند و به عنوان لیگاند به گیرنده‌ها متصل شده و باعث ایجاد پاسخ‌های سلولی ویژه‌ای می‌شوند. عوامل جوکستاکرین ممکن است شامل

جمعده هستند. چگونه ممکن است که این مسیرهای پیام‌رسانی مختل شوند؟ آیا این مسیرها از طریق مسیر پیام‌رسانی پاراکرین انجام می‌شوند یا جوکستاکرین؟ آیا می‌توانید مسیری را فرض کنید که در نبود بیان یک FGF به وجود بیاید؟

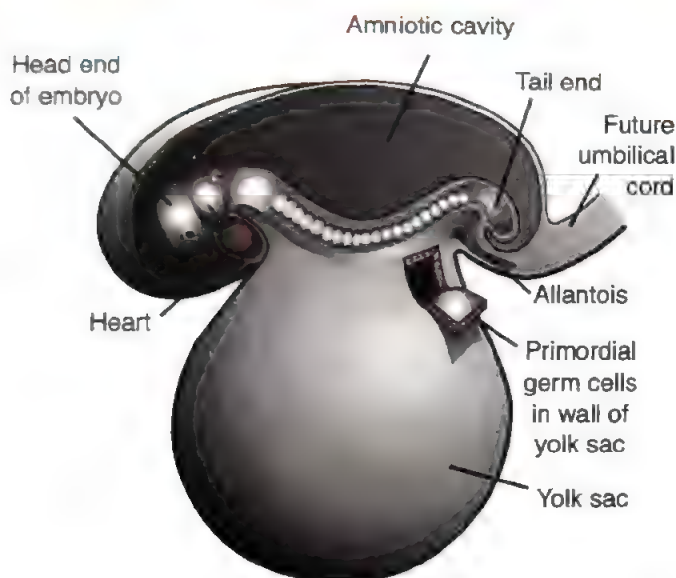
respond) به عنوان بخشی از روند القا چیست؟ کدام بافت‌ها به طور غالب در القاء دخیل هستند؟ دو مثال بیاورید.

۲. تحت شرایط طبیعی، FGFها و گیرنده‌های آنها (FGFRs) مسئول رشد جمعده و تکوین درزهای

فصل ۲

گامتوژنزیس: تبدیل شدن سلول‌های زایا به گامت‌های نر و ماده

■ سلول‌های زایای بدوی



شکل ۲-۱. یک رویان در انتهای هفته سوم که محل سلول‌های زایای بدوی (PGCs) در دیواره کیسه زرده را نزدیک به محل اتصال طناب نافی آینده نشان می‌دهد. این سلول‌ها از این محل به گندهای در حال تکوین مهاجرت می‌کنند.

می‌باشند. فرض بر این است که این تومورها از سلول‌های بنیادی پرتوان (pluripotent stem cells) به وجود می‌آیند. این سلول‌ها می‌تواند به هر یک از سه لایه زایا یا مشتقات آن‌ها، تمایز یابند. برخی از شواهد نشان می‌دهند که سلول‌های زایای بدوی که از مسیرهای طبیعی مهاجرت خود منحرف شده‌اند، مسئول ایجاد برخی از این تومورها هستند (شکل ۲-۲). منبع دیگر تراتوماها سلول‌های اپی‌بلاست در حال مهاجرت از شیار اولیه (primitive streak) در طی روند گاسترولاسیون (gastrulation) است (شکل ۹-۵ را در فصل ۵ ببینید).

تکوین (development) با لقاح (fertilization) آغاز می‌گردد. لقاح روندی است که در آن گامت (gamete) نر به نام اسپرم (sperm) و گامت ماده به نام اووسیت (oocyte) با هم یکی شده و تخم (zygote) را به وجود می‌آورند. گامت‌ها از سلول‌های زایای بدوی (primordial germ cells: PGCs) مشتق می‌شوند. این سلول‌ها که در اپی‌بلاست (epiblast) در طی هفته دوم تکوین یافته، در طی گاسترولاسیون از طریق شیار اولیه حرکت کرده و به سمت دیواره کیسه زرده (yolk sac) مهاجرت می‌کنند (شکل ۲-۱). در طی هفته چهارم، PGCها شروع به مهاجرت از کیسه زرده به سمت غدد تناسلی (گندها) در حال تکوین می‌کنند و در پایان هفته پنجم به آنجا می‌رسند. تقسیمات میتوزی، تعداد آنها را در حین مهاجرت و نیز هنگام رسیدن به غدد تناسلی (گندها)، افزایش می‌دهد. در هنگام آماده شدن برای لقاح، سلول‌های زایا مستحکم گامتوژنزیس (gametogenesis) می‌شوند. گامتوژنزیس شامل تقسیمات میوز (در این نوع تقسیم تعداد کروموزوم‌ها کاهش می‌یابند) و تمایز سلولی (cytodifferentiation) (در آن بلوغ سلول تکمیل می‌شود) است.

نکات بالینی

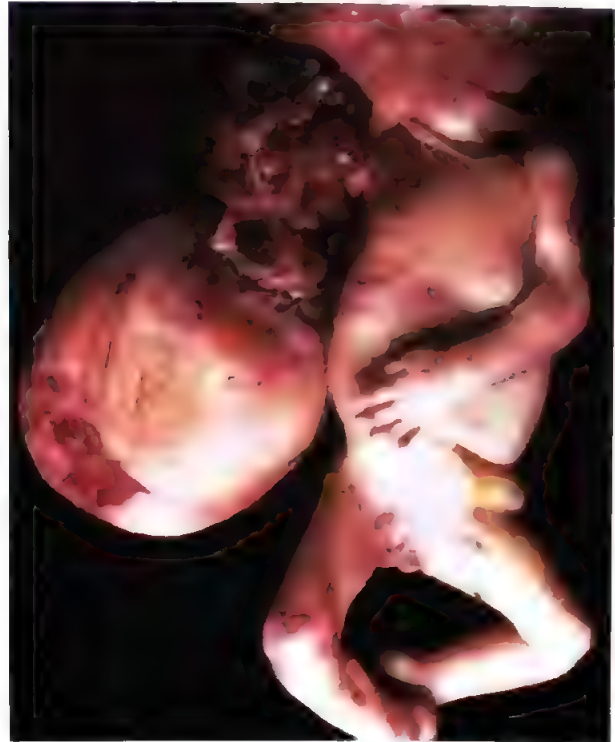
سلول‌های زایای بدوی و تراتوماها

تراتوماها (teratomas) تومورهایی با منشأ مورد بحث و جدل هستند که اغلب حاوی انواعی از بافت‌ها مثل استخوان، مو، عضله، اپی‌تلیوم‌های لوله گوارش اولیه و غیره

ارث می‌رسد. بنابراین، هر گامت حاوی تعداد فرد ۲۳ کروموزوم [هاپلوئید (haploid)] بوده که یکی شدن گامت‌ها در طی لقاح عدد زوج ۴۶ (دپلوئید) را باز می‌گرداند.

میتوز

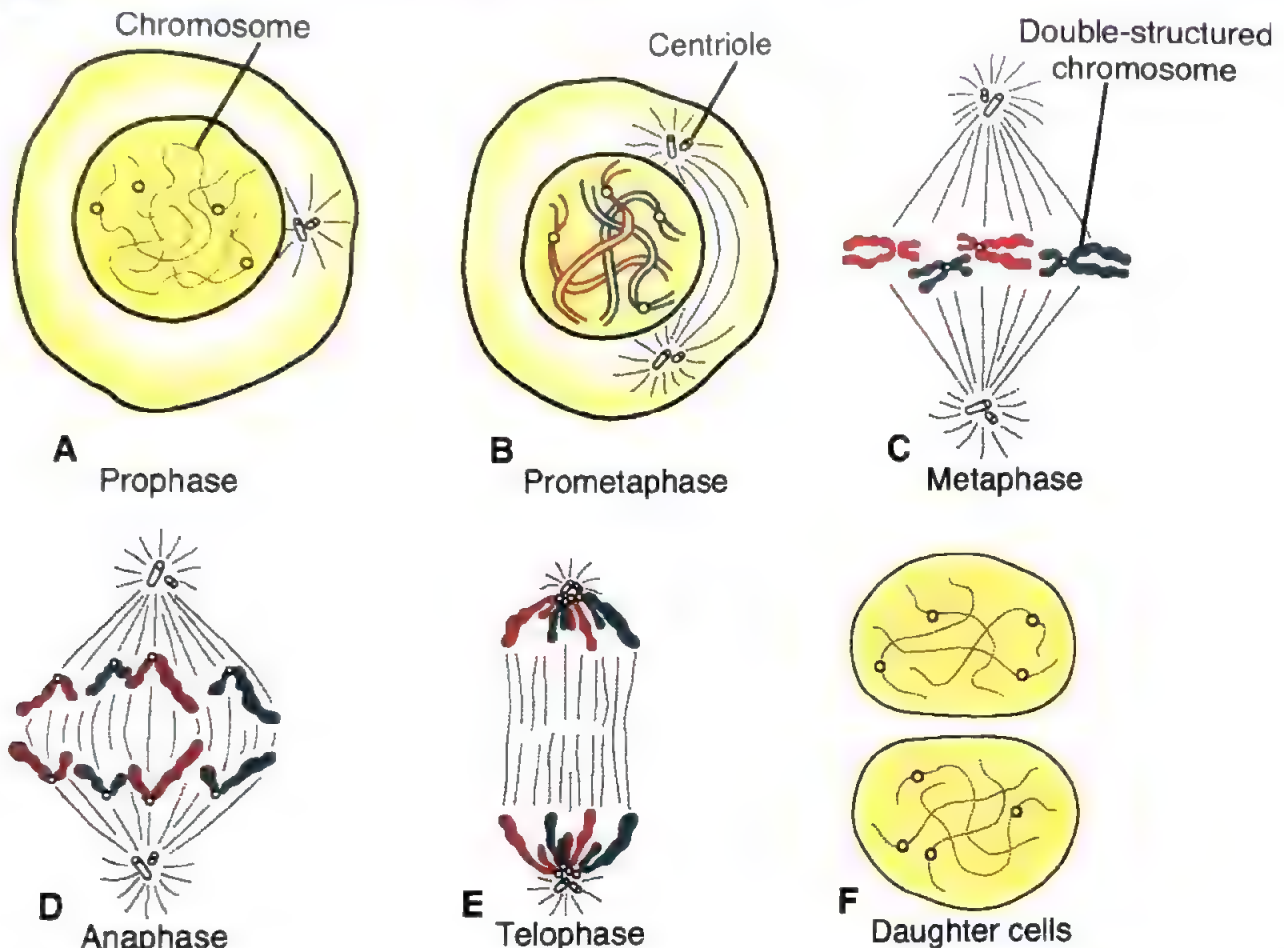
میتوز (mitosis) روندی است که در طی آن یک سلول به دو سلول دختر که از نظر ژنتیکی شبیه سلول والد هستند، تقسیم می‌گردد (شکل ۲-۳). هر سلول دختر مجموعه کاملی از ۴۶ کروموزوم را دریافت می‌کند. قبل از اینکه یک سلول وارد میتوز شود، هر کروموزوم داکسی ریبونوکلیک اسید (DNA) خود را دو برابر می‌کند (همانندسازی). در طی این مرحله کروموزوم‌ها بسیار طولیل بوده و به طور گسترده‌ای در تمام هسته پخش هستند، به طوری که به وسیله میکروسکوپ نوری قابل تشخیص نیستند. با آغاز میتوز، کروموزوم‌ها شروع به پیچ‌خوردن کرده و منقبض و متراکم می‌شوند؛ این اتفاقات نشان‌دهنده شروع **پروفاز (prophase)** هستند. در پروفاز هر کروموزوم حاوی دو زیر مجموعه موازی هم به نام **کروماتید (chromatid)** است که در یک منطقه مشترک متعلق به هر دو کروماتید به نام **سانترومر (centromere)** به یکدیگر متصل می‌گردند. در تمام طول مدت پروفاز، کروموزوم‌ها متراکم‌تر، کوتاه‌تر و ضخیم‌تر می‌شوند (شکل ۲-۳A). کروماتیدها فقط در پرومتافاز (prometaphase) قابل تشخیص هستند (شکل ۲-۳B). در طی متافاز (metaphase)، کروموزوم‌ها در صفحه استوایی ردیف می‌شوند، به طوری که ساختار دو تایی آنها به خوبی قابل مشاهده می‌گردد (شکل ۲-۳C). هر کروموزوم به **میکروتوبول‌هایی (microtubules)** که از سانترومر تا سانتریول (centriole) کشیده شده‌اند، متصل می‌شود. این میکروتوبول‌ها **دوک میتوزی (mitotic spindle)** را تشکیل می‌دهند. به محض این که سانترومر هر کروموزوم تقسیم می‌شود، **آنافاز (anaphase)** آغاز شده و با مهاجرت کروماتیدها به قطب‌های مخالف دوک ادامه می‌یابد. در نهایت در طی **تلوفاز (telophase)**، کروموزوم‌ها باز شده و طولیل می‌گردند. غشاء هسته نیز بازسازی و سیتوپلاسم تقسیم می‌شود (شکل ۲-۳D-F). هر سلول دختر، نیمی از تمام موارد کروموزومی دو برابر شده را دریافت می‌کند تا تعداد مشابه کروموزوم‌های سلول مادری حفظ شود.



شکل ۲-۲. تراتومای دهانی - حلقی. ممکن است این تومورها از سلول‌های زایای بدوی یا سلول‌های اپی‌بلاست (فصل ۵ را ببینید) که هر دو از نوع سلول‌های پرتوان (pluripotent) هستند، ایجاد گردند. بافت‌های درون تومور شامل مشتقات هر سه لایه زایا بوده و ممکن است حاوی لوله گوارش اولیه، استخوان، پوست، دندان و غیره باشند.

■ تئوری کروموزومی توارث

صفات یک فرد به وسیله ژن‌های خاصی بر روی کروموزوم‌های به ارث رسیده از پدر و مادر او تعیین می‌گردند. حدود ۲۳۰۰۰ ژن بر روی ۴۶ کروموزوم انسان وجود دارد. ژن‌های موجود در یک کروموزوم مشابه تمایل دارند تا با یکدیگر به ارث برسند و به همین دلیل تحت عنوان **ژن‌های مرتبط (linked genes)** شناخته می‌شوند. در سلول‌های پیکری (somatic)، کروموزوم‌ها به صورت ۲۳ جفت مشابه یا **همولوگ (homologous)** قرار گرفته‌اند تا عدد زوج ۴۶ [دپلوئید (diploid)] را تشکیل دهند. ۲۲ جفت کروموزوم اتوزوم (autosome) و یک جفت کروموزوم جنسی (sex chromosome) وجود دارد. اگر جفت کروموزوم جنسی XX باشد، فرد از نظر ژنتیکی مؤنث و اگر XY باشد، فرد از نظر ژنتیکی مذکر است. یکی از کروموزوم‌های هر جفت کروموزومی از گامت مادری (اووسیت) و دیگری از گامت پدری (اسپرم) به



شکل ۲-۳. مراحل مختلف میتوز. در پروفاز، کروموزوم‌ها به صورت نواری قابل رؤیت هستند. کروماتیدهای مضاعف شده در متافاز به صورت واحدهای منفرد قابل رؤیت هستند. در هیچ زمانی از تقسیم، کروموزوم‌ها با هم جفت نمی‌شوند. آبی: کروموزوم‌های پدری. قرمز: کروموزوم‌های مادری.

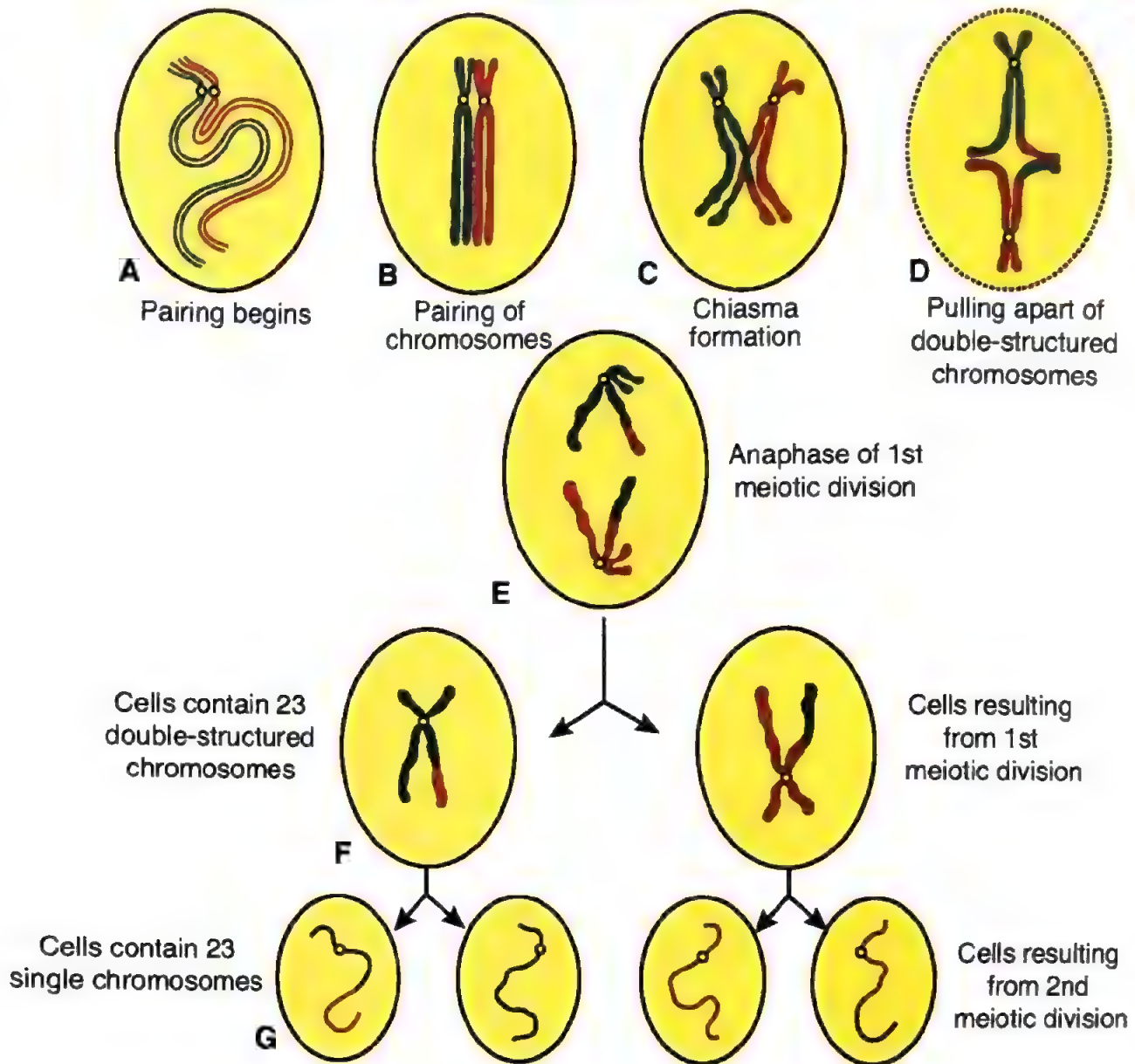
میوز

XY، به طور دقیق و نقطه به نقطه انجام می‌گیرد. سپس جفت‌های مشابه بین دو سلول دختر تقسیم می‌گردند و در نتیجه تعداد کروموزوم‌ها از دیپلوئید به هاپلوئید کاهش می‌یابد. به فاصله کوتاهی پس از آن، در میوز II کروماتیدهای خواهری از هم جدا می‌شوند. در نتیجه، هر گامت حاوی ۲۳ کروموزوم خواهد بود.

تبادل مقاطع

تبادل‌های مقاطع (crossovers) از اتفاقات مهم میوز I است که در طی آن، قطعات کروماتیدی بین کروموزوم‌های مشابه جفت شده تبادل می‌یابند (شکل ۲-۴). قطعات کروماتیدها شکسته شده و در حین جدا شدن کروموزوم‌های مشابه از هم، مابین آنها رد و بدل می‌شوند. در هنگام جدا شدن کروموزوم‌ها از یکدیگر، نقاط تبادل به طور موقت به هم متصل باقی مانده و

میوز (meiosis) یک روند تقسیم سلولی است که در سلول‌های زایا (germ cells) اتفاق می‌افتد تا گامت‌های نر و ماده (به ترتیب سلول‌های اسپرم و تخمک) به وجود بیایند. میوز نیاز به دو مرحله تقسیم سلولی دارد (میوز I و میوز II) تا تعداد کروموزوم‌ها به تعداد هاپلوئید (۲۳) کاهش یابد (شکل ۲-۴). همانند میتوز، سلول‌های زایای نر و ماده [اسپرماتوسیت‌ها (spermatocytes) و اووسیت‌های اولیه (primary oocytes) در ابتدای میوز I، DNA خود را دو برابر نموده که در نتیجه آن، هر یک از ۴۶ کروموزوم به صورت کروماتیدهای خواهری، مضاعف می‌شوند. ولی برخلاف میتوز، کروموزوم‌های مشابه (homologous chromosomes) در طی روند جفت شدن (synapsis) با هم جفت می‌شوند. این جفت‌شدن در همه کروموزوم‌ها به جز در مورد کروموزوم‌های



شکل ۲-۴. تقسیمات میوز اول و دوم. **A**. کروموزوم‌های همولوگ به یکدیگر نزدیک می‌شوند. **B**. کروموزوم‌های همولوگ جفت می‌شوند و هر عضو از جفت آنها، دارای دو کروماتید است. **C**. جفت کروموزوم‌های همولوگ نهایی، قطعات کروماتیدی را با هم مبادله می‌کنند (تبادل مقاطع). به کیاسما توجه کنید. **D**. کروموزوم‌های دارای ساختار مضاعف از هم دور می‌شوند. **E**. آنافاز تقسیم اول میوز. **F, G**. در طی تقسیم دوم میوز، کروموزوم‌های دارای ساختار مضاعف در محل سانترومر از هم جدا می‌شود. در هنگام تکمیل تقسیم، کروموزوم‌های هر یک از چهار سلول دختر با یکدیگر متفاوت هستند.

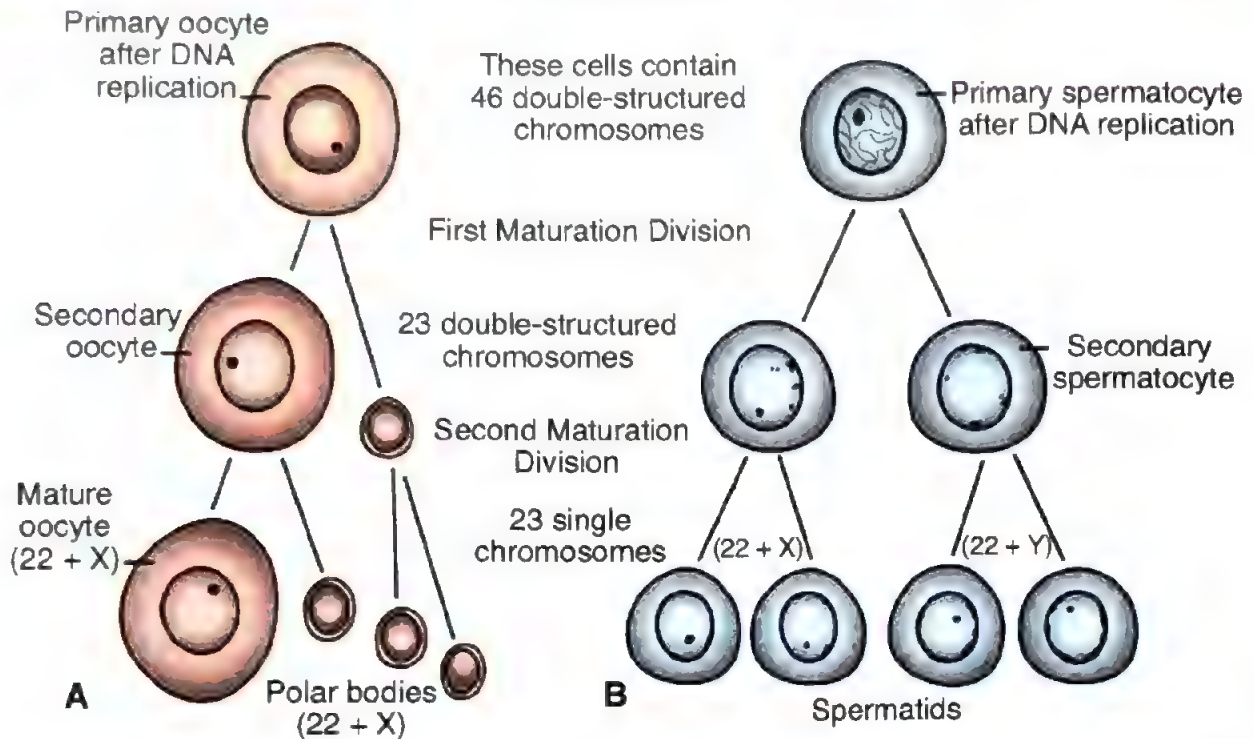
■ تبادل مقاطع که باعث بازپخش مواد ژنتیکی می‌شود.
 ■ توزیع تصادفی کروموزوم‌های مشابه در سلول‌های دختر

■ هر سلول زایا حاوی تعداد هاپلوئیدی از کروموزوم‌ها خواهد بود که پس از لقاح، تعداد کروموزوم‌ها به حالت دیپلوئید (۴۶ کروموزوم) باز خواهد گشت.

ساختار X شکل به نام کیاسما (chiasma) را تشکیل می‌دهند (شکل ۲-۴). حدود ۳۰ الی ۴۰ تبادل مقاطع (یک یا دو عدد در هر کروموزوم) در هر تقسیم میوز I صورت می‌گیرد که بیشترین آنها بین ژن‌هایی است که دور از یکدیگر در یک کروموزوم قرار گرفته‌اند.

در نتیجه تقسیمات میوزی:

■ تنوع ژنتیکی به وسیله موارد زیر تشدید می‌یابد:



شکل ۵ ۲. وقایع تقسیمات اول و دوم میوز. A. سلول زایای اولیه ماده (اووسیت اولیه) فقط یک گامت بالغ (اووسیت بالغ) را تولید می‌کند. B. سلول زایای اولیه نر (اسپرماتوسیت اولیه) چهار اسپرماتید تولید می‌کند که همه آنها به اسپرماتوزون‌ها تبدیل می‌شوند.

طور مشابهی، یک اسپرماتوسیت اولیه به چهار سلول دختر تبدیل می‌گردد (دو سلول با ۲۲ کروموزوم به اضافه ۱ کروموزوم X و دو سلول با ۲۲ کروموزوم به اضافه یک کروموزوم Y) (شکل ۵B-۲). ولی برخلاف تشکیل اووسیت، هر چهار سلول به وجود آمده پس از تقسیم میوز در جنس مذکر، به گامت‌های بالغ تبدیل می‌شوند.

اجسام قطبی

در طی میوز، یک اووسیت اولیه به چهار سلول دختر که هر یک ۲۲ کروموزوم به اضافه ۱ کروموزوم X دارند، تبدیل می‌شود (شکل ۵A-۲). ولی فقط یکی از این چهار سلول به گامت بالغ (اووسیت) تبدیل می‌گردد. سه سلول دیگر، اجسام قطبی (polar bodies) را می‌سازند. اجسام قطبی سیتوپلاسم اندکی دریافت کرده و در طی مراحل بعدی تکوین، از بین می‌روند. به

نکات بالینی

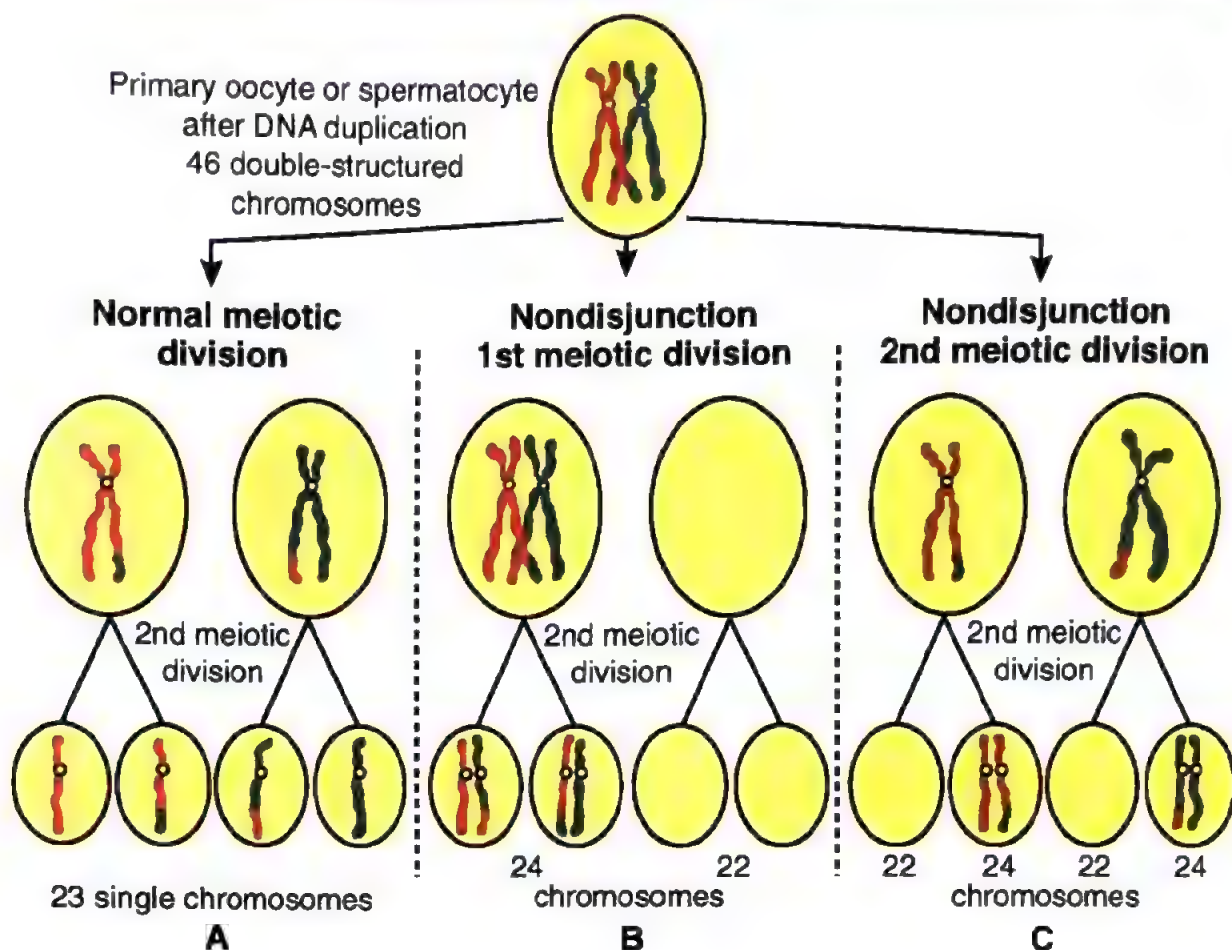
کروموزومی شدید دارند. شایع‌ترین ناهنجاری‌های کروموزومی در سقط‌ها، ۴۵,X (سندرم ترنر [Turner syndrome])، تریپلوئیدی (triploidy) و تریزومی ۱۶ (trisomy 16) می‌باشند. ناهنجاری‌های کروموزومی مسئول ۱۰ درصد نواقص شدید مادرزادی و جهش‌های ژنی (gene mutations) مسئول ۸ درصد ناهنجاری‌ها هستند.

ناهنجاری‌های مربوط به تعداد کروموزوم‌ها

سلول پیکری (سوماتیک) یک انسان طبیعی حاوی ۴۶ کروموزوم و گامت طبیعی حاوی ۲۳ کروموزوم می‌باشد.

نواقص مادرزادی و سقط‌های خودبه‌خودی: عوامل کروموزومی و ژنتیکی

ناهنجاری‌های کروموزومی (chromosomal abnormalities) که ممکن است در تعداد (numerical) یا ساختار (structural) کروموزوم‌ها رخ دهند، علل مهم نواقص مادرزادی و سقط‌های خود به خودی هستند. تخمین زده می‌شود که ۵۰ درصد حاملگی‌ها به سقط خود به خودی منجر می‌شوند، به طوری که ۵۰ درصد از این سقط‌ها نیز دارای ناهنجاری‌های شدید کروموزومی هستند. بنابراین حدود ۲۵ درصد حاملگی‌ها، یک نقص

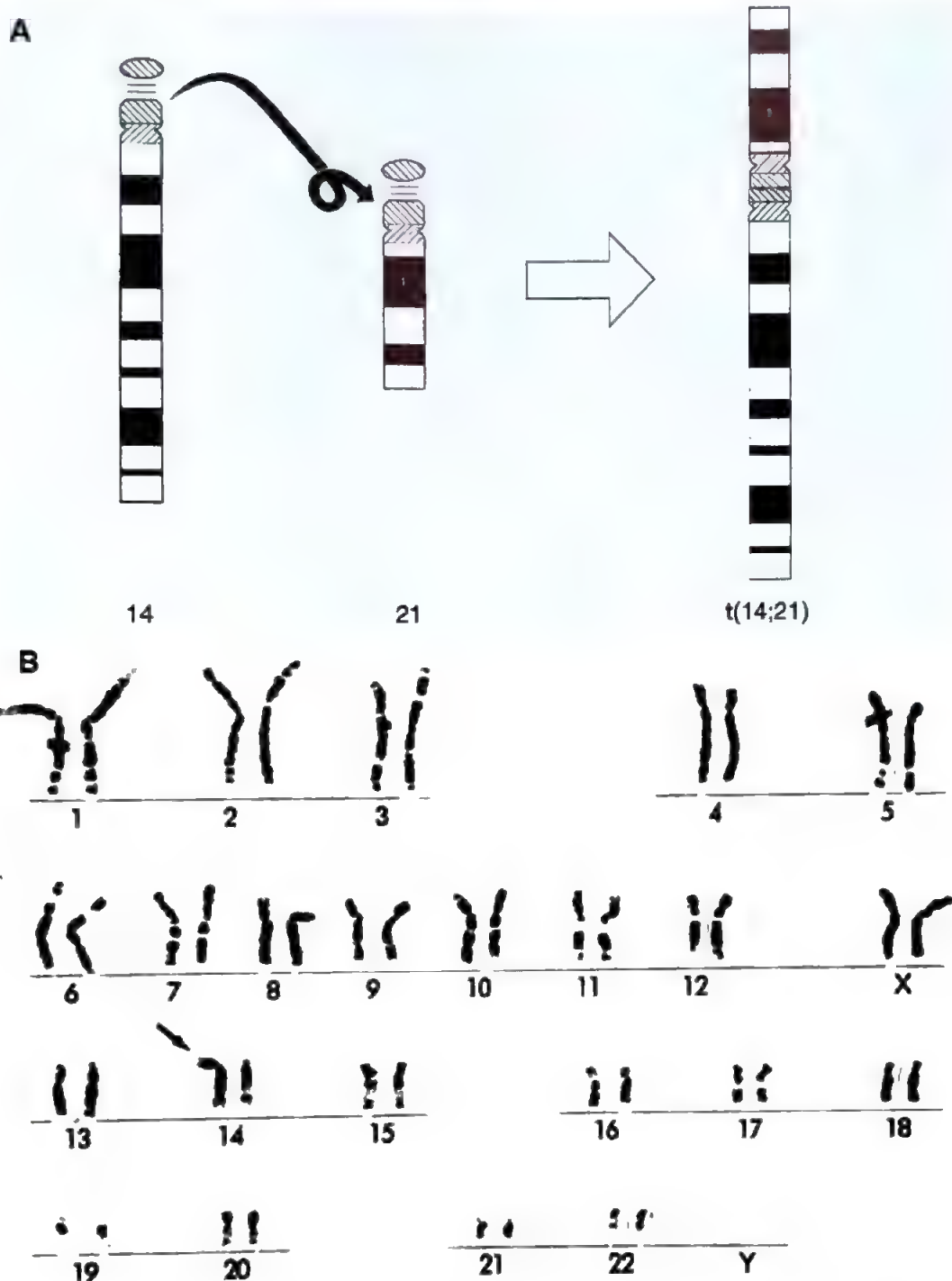


شکل ۶-۲. A. تقسیمات بلوغ طبیعی. B. عدم انفصال در تقسیم اول میوز. C. عدم انفصال در تقسیم دوم میوز.

دیگر ۲۲ کروموزوم دریافت می‌کند (به جای اینکه ۲۳ کروموزوم طبیعی داشته باشند). وقتی در لقاح، گامت حاوی ۲۳ کروموزوم با گامت حاوی ۲۴ یا ۲۲ کروموزوم ترکیب شود، نتیجه لقاح فردی با ۴۷ کروموزوم (تریزومی) و یا ۴۵ کروموزوم (مونوزومی) خواهد بود. عدم انفصال که می‌تواند در طی تقسیمات میوزی اول یا دوم سلول‌های زایا رخ دهد، ممکن است کروموزوم‌های اتوزوم یا جنسی را درگیر کند. در زنان، بروز ناهنجاری‌های کروموزومی از جمله عدم انفصال، با افزایش سن، به خصوص از ۳۵ سالگی به بالا، افزایش می‌یابد.

گاهی اوقات، کروموزوم‌ها شکسته شده و قطعات یک کروموزوم به کروموزوم دیگری می‌چسبند. چنین جابجایی‌هایی (translocations) ممکن است متوازن (balanced) باشند که در این حالت، شکسته شدن و اتصال مجدد بین دو کروموزوم صورت می‌گیرد ولی هیچ ماده ژنتیکی اصلی از دست نمی‌رود و افراد طبیعی هستند. البته جابه‌جایی‌ها ممکن است نامتوازن (unbalanced) نیز باشند

سلول‌های پیکری، دیپلوئید یا $2n$ و گامت‌های طبیعی، هاپلوئید یا n کروموزومی هستند. یوپلوئید (euploid) به هرگونه ضریب صحیح n اشاره دارد، مثل دیپلوئید یا تریپلوئید. آنیپلوئید (aneuploid) به هر تعداد کروموزومی که یوپلوئید نباشد، اشاره دارد و معمولاً زمانی استفاده می‌شود که با یک کروموزوم اضافی وجود داشته باشد [تریزومی (trisomy)] و یا یک کروموزوم حذف شده باشد [مونوزومی (monosomy)]. ناهنجاری‌های تعداد کروموزوم‌ها ممکن است از تقسیمات میوزی یا میتوزی نشأت گرفته باشند. در میوز، دو عضو یک جفت از کروموزوم‌های مشابه، به طور طبیعی در طی تقسیم اول میوز جدا می‌شوند که در نتیجه آن، هر سلول دختر یک کروموزوم از هر جفت کروموزوم را دریافت می‌کند (شکل ۶-۲A). ولی گاهی اوقات این جدا شدن صورت نمی‌گیرد [عدم انفصال (nondisjunction)] و هر دو عضو یک جفت به درون یک سلول می‌روند (شکل ۶-۲B,C). در نتیجه عدم انفصال کروموزوم‌ها، یک سلول ۲۴ کروموزوم و سلول



شکل ۲-۷. A. جابجایی بازوی بلند کروموزوم ۱۴ و ۲۱ در محل سانترومر. از بین رفتن بازوی کوتاه از نظر بالینی اهمیتی ندارد و افراد درگیر از نظر بالینی طبیعی هستند. اما این افراد مستعد داشتن فرزندان با جابجایی‌های کروموزومی نامتوازن می‌باشند. B. کاریوتایپ جابجایی کروموزوم ۲۱ بر روی ۱۴ که باعث ایجاد سندرم داون می‌شود.

تولید می‌کنند که یکی از علل سندرم داون (down syndrome) می‌باشند (شکل ۲-۷). جابجایی‌ها به طور ویژه در بین کروموزوم‌های ۱۳، ۱۴، ۱۵، ۲۱ و ۲۲ شایع هستند، زیرا آنها در حین روند میوز در کنار هم تجمع می‌یابند.

که در این صورت قسمتی از کروموزوم از بین می‌رود و فنوتیپ متفاوتی ایجاد می‌شود. برای مثال، جابجایی‌های نامتوازن بین بازوهای بلند کروموزوم‌های ۱۴ و ۲۱ در طی میوز یا با گامت‌هایی با نسخه اضافی از کروموزوم ۲۱



شکل ۸-۲. کاریوتایپ تریزومی ۲۱: سندرم داون.

وجود می‌آید که البته در ۷۵ درصد این حالت، عدم انفصال در طی تشکیل اووسیت رخ می‌دهد. بروز سندرم داون، حدوداً ۱ مورد در هر ۲۰۰۰ حاملگی برای زنان زیر ۲۵ سال است. این خطر در سن ۳۵ سالگی مادر به ۱ مورد در هر ۳۰۰ حاملگی و در سن ۴۰ سالگی به ۱ مورد در هر ۱۰۰ حاملگی افزایش می‌یابد.

در حدود ۴ درصد موارد سندرم داون، یک جابجایی نامتوازن بین کروموزوم ۲۱ و کروموزوم ۱۳، ۱۴، ۱۵ یا ۲۱ وجود دارد (شکل ۷-۲). یک درصد نهایی نیز به وسیله موزائیسیم ناشی از محصول بارداری تریزومیک که در آن در برخی از سلول‌ها، در طی میتوز کروموزوم اضافی از بین می‌رود، به وجود می‌آیند. این افراد دارای موزائیسیم (mosaicism) بوده و سلول‌هایی با تعداد طبیعی کروموزوم و تعدادی سلول تریزومیک دارند. این افراد ممکن است خصوصیات کم یا زیادی از سندرم داون را بروز دهند.

تریزومی ۲۱ (سندرم داون)

سندرم داون به علت وجود یک نسخه اضافی از کروموزوم ۲۱ (تریزومی ۲۱) ایجاد می‌شود (شکل ۸-۲). ویژگی‌های کودکان مبتلا به سندرم داون شامل موارد زیر است: عقب ماندگی رشد، درجات مختلفی از ناتوانی ذهنی، ناهنجاری‌های جمجمه‌ای - صورتی که شامل چشم‌های مایل رو به بالا، چین‌های اپیکانتال (epicanthal folds) [چین‌های پوستی اضافه در گوشه داخلی چشم‌ها]، صورت پهن و گوش‌های کوچک؛ نواقص قلبی و شلی عضلانی (هیپوتونی) (شکل ۹-۲). همچنین این افراد از شانس بیشتری در ابتلا به لوسمی رشد یابنده، عفونت‌ها، اختلال عملکرد تیروئید و پیری زودرس برخوردار هستند. علاوه بر این، در افراد مبتلا به سندرم داون شیوع آلزایمر و آغاز زود هنگام آن شایع است. در ۹۵ درصد موارد، این سندرم به علت تریزومی ۲۱ که نتیجه عدم انفصال میوزی است، به



شکل ۹-۲. کودک مبتلا به سندرم داون. به صورت صاف و پهن، شیارهای مایل پلکی و زبان بیرون زده توجه کنید. کودکان مبتلا به سندرم داون معمولاً در جاتی از ناتوانی ذهنی را نیز داشته و بسیاری از آنها دچار نقایص قلبی هستند. B. یک مشخصه دیگر این کودکان دست پهن با یک شیار عرضی منفرد به نام شیار میمونی (simian crease) است.

تریزومی ۱۸

مبتلایان به **تریزومی ۱۸** دارای ویژگی‌های زیر هستند: ناتوانی ذهنی، نواقص مادرزادی قلب، پایین بودن گوش‌ها و فلکشن انگشتان و دست‌ها (شکل ۱۰-۲). علاوه بر این، اغلب مبتلایان دارای چانه کوچک (micrognathia)، ناهنجاری‌های کلیوی، به هم چسبیده بودن انگشتان (syndactyly) و بدشکلی‌های دستگاه اسکلتی هستند. بروز این تریزومی حدوداً ۱ مورد در هر ۵۰۰۰ نوزاد است. ۸۵ درصد بیماران در فاصله بین هفته دهم حاملگی تا زمان تولد (term) می‌میرند. البته بیماران متولد شده زنده، معمولاً تا ۲ ماهگی می‌میرند و حدود ۵ درصد آنها تا بیش از یک سالگی زنده می‌مانند.

تریزومی ۱۳

اصلی‌ترین ناهنجاری‌های **تریزومی ۱۳**، ناتوانی ذهنی، هولوپروزنسفال (holoprosencephaly)، نواقص مادرزادی قلب، کری، شکاف لب و کام (cleft lip and palate) و نواقص چشم مثل کوچکی چشم (microphthalmia)، عدم وجود چشم (anophthalmia) و شکاف چشم (coloboma) می‌باشند (شکل ۱۱-۲). بروز این ناهنجاری حدوداً ۱ مورد در هر ۲۰,۰۰۰ تولد زنده

است و بیش از ۹۰ درصد نوزادان در اولین ماه پس از تولد می‌میرند و حدود ۵ درصد از آنها تا پس از یک سالگی زنده می‌مانند.

سندرم کلاین فلتز

ویژگی‌های بالینی **سندرم کلاین فلتز** (Klinefelter syndrome) که فقط در مردان (که معمولاً با روش آمینوستز تشخیص داده می‌شود) دیده می‌شود، شامل عقیمی (sterility)، آتروفی بیضه‌ها (testicular atrophy)، هیالینی شدن لوله‌های منی‌ساز و معمولاً زنانه شدن پستان‌ها (gynecomastia) می‌باشند. سلول‌ها ۴۷ عدد کروموزوم دارند. کروموزوم‌های جنسی به صورت XXY هستند. **جسم کروماتین جنسی** (sex chromatin body) یا **جسم بار** (Barr body) که در اثر متراکم شدن کروموزوم X غیرفعال شکل می‌گیرد، در ۸۰ درصد موارد یافت می‌شود. جسم بار در جنس مؤنث به طور طبیعی و در اثر غیرفعال شدن طبیعی یکی از کروموزوم‌های X دیده می‌شود. بروز سندرم کلاین فلتز حدوداً ۱ مورد در هر ۵۰۰ مرد است. عدم انفصال کروموزوم‌های مشابه XX شایع‌ترین علت آن است. گاهی اوقات مبتلایان به سندرم کلاین فلتز ۴۸ کروموزوم دارند: ۴۴ کروموزوم اتوزوم و ۴ کروموزوم جنسی (XXXY, 48).



شکل ۱۱-۲. نوزاد مبتلا به تریزومی ۱۳. به شکاف دوطرفه لب،
پیشانی برجسته و فقدان چشم‌ها (آنوفتالمیا) توجه کنید.

(gonadal dysgenesis) و قد کوتاه مشخص می‌گردند. سایر ناهنجاری‌های متداول مرتبط شامل گردن پره‌دار (webbed neck)، ادم لنفاوی (lymphedema) اندام‌ها، بدشکلی‌های اسکلتی و قفسه سینه پهن با فاصله بیش از حد نوک پستان‌ها از هم می‌باشند. حدود ۵۵ درصد زنان مبتلا، به علت عدم انفصال، از نظر کروموزوم X مونوزومیک بوده و جسم کروماتین ندارند. در ۸۰ درصد این زنان، علت بیماری عدم انفصال در گامت نر است. در مابقی زنان دلیل سندرم ترنر ناهنجاری‌های ساختاری کروموزوم X یا عدم انفصال میتوزی منتج به موزائیسیم می‌باشد.

سندرم X سه گانه

اغلب مبتلایان به سندرم X سه گانه (triple X syndrome) [47,XXX] به علت تظاهرات فیزیکی خفیف تشخیص داده نمی‌شود. با این وجود این دخترها غالباً دچار مشکل در گفتار و اعتماد به نفس می‌شوند. در سلول‌های این افراد، دو



شکل ۱۰-۲ کودک مبتلا به تریزومی ۱۸. به محل قرارگیری پایین گوش‌ها، دهان کوچک، نقص در مندیپل (میکروگناتی)، دست‌های خم شده و فقدان و/یا هیپوپلازی رادیوس و اولنا توجه کنید.

هر چند که به طور کلی ناتوانی ذهنی جزئی از این سندرم نیست، ولی هر چه تعداد کروموزوم X بیشتر باشد احتمال وجود درجاتی از آسیب شناختی (cognitive impairment) افزایش می‌یابد.

سندرم ترنر

سندرم ترنر (Turner syndrome) با کاریوتایپ 45,X تنها مونوزومی است که مبتلایان آن زنده می‌مانند. با این وجود، ۹۸ درصد تمام جنین‌های مبتلا به این سندرم، به طور خودبه‌خودی سقط می‌شوند. تعداد کمی از مبتلایان که زنده می‌مانند، در ظاهر قیافه‌ای کاملاً زنانه دارند (شکل ۱۲-۲) و به وسیله عدم وجود تخمدان‌ها [دیس‌ژنری گنادی



شکل ۲-۱۲ بیمار مبتلا به سندرم ترنر. ۸. در زمان تولد، به پوست سست در پشت گردن که به علت بقایای هیگرومای کیستی (cystic hygroma) [کیست پر از مایع] ایجاد شده است، گردن کوتاه، گوش‌های بد شکل و تورم دست (B) و پا (C) که در اثر ادم لنفاوی (lymphedema) ایجاد شده است، توجه کنید. (D) در ۶ سالگی گردن کاملاً پره‌دار است و نوک‌های پستان در قفسه سینه پهن، فاصله زیادی از هم می‌گیرند.

جسم کروماتین جنسی دیده می‌شود.

از کروموزوم‌ها را درگیر می‌کنند و معمولاً به دلیل شکسته شدن کروموزوم ایجاد می‌شوند. شکستگی‌ها توسط عوامل محیطی نظیر ویروس‌ها، تابش اشعه و داروها به وجود می‌آیند. البته شواهد در این زمینه قطعی نیست. نتیجه

ناهنجاری‌های سافتاری

ناهنجاری‌های ساختاری کروموزومی یک یا تعداد بیشتری



شکستگی به اتفاقاتی که برای قطعات شکسته شده می‌افتد، بستگی دارد. در برخی موارد، قطعه شکسته شده از بین رفته و نوزادی غیرطبیعی با حذف نسبی (parital deletion) یک کروموزوم، ایجاد می‌شود. یک سندرم خیلی خوب شناخته شده که به علت حذف نسبی بازوی کوتاه کروموزوم ۵ به وجود می‌آید، سندرم فریاد گربه (cri-du-chat syndrome) است. کودکان مبتلا، گریه‌ای شبیه به صدای گربه، میکروسفالی (microcephaly) [سر کوچک]، ناتوانی ذهنی و بیماری مادرزادی قلبی دارند. بسیاری از سندرم‌های نسبتاً نادر که ناشی از حذف نسبی کروموزوم هستند، شناخته شده‌اند.

حذف‌های کوچک (microdeletions) که فقط تعداد کمی از ژن‌های همجوار (contiguous genes) را شامل می‌شوند، ممکن است باعث سندرم حذف کوچک (microdeletion syndrome) یا سندرم ژن مجاور (contiguous gene syndrome) شوند. مناطقی که این حذف‌ها رخ می‌دهند، مجموعه‌های ژن همجوار (contiguous gene syndrome) نامیده می‌شوند و معمولاً آنها را می‌توان به وسیله روش دورگه‌سازی درجا با کمک فلوروسنس (fluorescence in situ hybridization: FISH) تشخیص داد. نمونه‌ای از حذف کوچک در بازوی بلند کروموزوم ۱۵ (15q11-15q13) رخ می‌دهد [بازوی بلند و کوتاه کروموزوم را برحسب فاصله آنها از سانترومر به ترتیب با حروف q و p نشان می‌دهند]. اگر حذف‌شدگی کوچک در کروموزوم مادری اتفاق بیفتد، سندرم انگلن (Angelman's syndrome) ایجاد می‌شود. کودکان مبتلا به این سندرم از نظر ذهنی ناتوان بوده و توان صحبت کردن ندارند، تکوین حرکتی ضعیفی نیز داشته و مستعد خنده‌های بدون علت و طولانی هستند (شکل ۱۳-۲). اگر حذف‌شدگی کوچک در کروموزوم پدری رخ بدهد، سندرم پرادر - ویلی (Prader-Willi syndrome) به وجود می‌آید؛ افراد مبتلا با شلی عضلانی (هیپوتونی)، چاقی، ناتوانی ذهنی، هیپوگنادیسم و عدم نزول بیضه‌ها مشخص می‌شوند (شکل ۱۴-۲). به حالتی که در آن خصوصیات بیماری بسته به اینکه مواد ژنتیکی از مادر به ارث رسیده باشند و یا از پدر، تظاهرات مختلفی داشته باشند، اثرگذاری ژنومی (genomic imprinting) گفته می‌شود. سایر سندرم‌های ژن همجوار نیز ممکن است از هر یک از والدین به ارث برسند، مثل سندرم

شکل ۱۳-۲. بیمار مبتلا به سندرم انگلن که حاصل حذف‌شدگی کوچک در کروموزوم ۱۵ مادری است. اگر نقص حاصل از کروموزوم پدری به ارث برسد، سندرم پرادر - ویلی رخ خواهد داد (شکل ۱۴-۲).

میلر - دیکر (Miller-Dieker) [لیزنسفالی (lissencephaly)] تأخیر در تکوین، تشنج، ناهنجاری‌های قلبی و صورتی ناشی از حذف در 17p13 و بسیاری از موارد سندرم 22q11 (22q11 syndrome) [نواقص کام، نواقص مخروطی - تنه‌ای قلب، تأخیر در گفتار، اختلالات یادگیری و اختلال شبیه به اسکیزوفرنی ناشی از حذف در 22q11].

مناطق شکننده (fragile sites) محل‌هایی از کروموزوم‌ها هستند که به دنبال دستکاری‌های خاص سلولی تمایل به جدا شدن یا شکسته شدن پیدا می‌کنند. برای مثال، مناطق شکننده را می‌توان با کشت لنفوسیت‌های یک بیمار در محیط بدون فولات (folate) پیدا کرد. هر چند مناطق شکننده متعددی مشخص شده‌اند که حاوی توالی‌های تکراری CGG (CGG repeats) هستند، ولی فقط آنهایی که در ژن FMRI بر روی بازوی بلند کروموزوم X

جهش‌های ژنی

نواقص مادرزادی بسیاری در انسان ارثی هستند که برخی از آنها الگوی واضحی از توارث مندلی (Mendelian pattern of inheritance) را نشان می‌دهند. بسیاری از نواقص هنگام تولد، مستقیماً قابل استناد به تغییر در ساختار یا عملکرد یک ژن منفرد هستند و می‌توان آنها را جهش تک‌ژنی (single gene mutation) نامید. این نوع نقایص، مسئول ایجاد حدود ۸ درصد تمام ناهنجاری‌های انسان است.

به استثنای کروموزم‌های X و Y در جنس مذکر، ژن‌ها به صورت جفت یا آلل (allele) حضور دارند و بنابراین دو نسخه از هر عامل تعیین‌کننده ژنتیکی وجود دارد: یکی از مسادر و دیگری از پدر. اگر جهش در یک ژن علی‌رغم حضور آلل طبیعی، یک ناهنجاری را با یک نسخه تکی و منفرد به وجود آورد، جهش غالب (dominant mutation) گفته می‌شود. اگر هر دو آلل غیرطبیعی بوده (هر دو نسخه) و یا اگر جهش، در فرد مذکر وابسته به کروموزوم X باشد (در کروموزوم X اتفاق بیفتد)، جهش مغلوب (recessive mutation) خواهد بود. درجات مختلف نقایص حاصل از جهش ممکن است در اثر عوامل تعدیل‌کننده (modifying factors) متفاوت باشد.

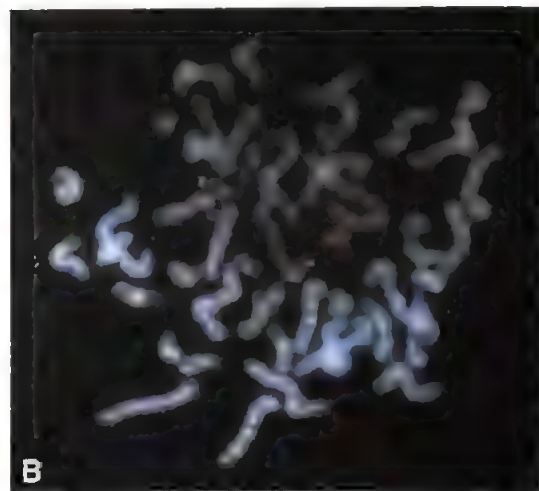
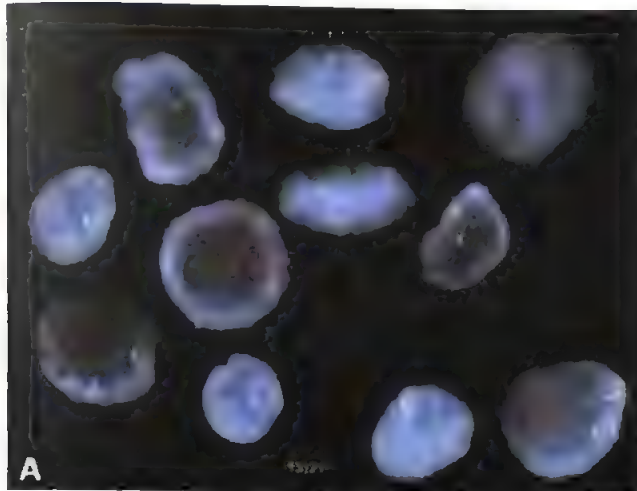
در برخی موارد، در حین تکوین رویان، در برخی سلول‌ها جهش اتفاق می‌افتد. اگر جهش در یک سلول پیکری (سوماتیک) اتفاق بیفتد، فرد موزائیسیم (mosaicism) [دارا بودن بیش از یک سلول متفاوت به لحاظ ژنتیکی] خواهد داشت. در این حالت برخی سلول‌ها دارای جهش بوده و برخی دیگر جهش ندارند. اگر جهش در سلول‌های رده زایا (اووسیت یا اسپرم) رخ بدهد، منجر به موزائیسیم رده زایا (germ line mosaicism) خواهد شد. در این موارد، والدین بیماری یا اختلال از خود بروز نخواهند داد، زیرا سلول‌های پیکری آنها طبیعی هستند. با این حال، این والدین نقص را به فرزندان خود انتقال خواهد داد.

کاربرد روش‌های بیولوژیک مولکولی، دانش ما را در مورد مسئولیت ژن‌ها در تکوین طبیعی افزایش داده است. همچنین تحلیل ژنتیکی سندرم‌های انسانی نشان داده است که جهش‌ها در بسیاری از این ژن‌های مشابه، مسئول ایجاد برخی از ناهنجاری‌های مادرزادی و بیماری‌های دوران کودکی هستند. بنابراین، ارتباط بین ژن‌های کلیدی در تکوین و نقش آنها در سندرم‌های بالینی، روز به روز



شکل ۱۴-۲. بیمار مبتلا به سندرم پرادر - ویلی که حاصل حذف کوچکی در کروموزوم ۱۵ پدری است. اگر نقص حاصل از کروموزوم مادری به ارث برسد، سندرم انگلن رخ خواهد داد (شکل ۱۳-۲).

(Xq27) وجود دارند، با یک فنوتیپ تغییر یافته تحت عنوان سندرم X شکننده (fragile X syndrome) مرتبط هستند. بیش از ۲۰۰ تکرار در ناحیه پیشبرنده (پرموتور) ژن افراد مبتلا رخ می‌دهد که این تعداد در افراد سالم ۶ الی ۵۴ تکرار است. ویژگی‌های سندرم X شکننده، ناتوانی ذهنی، گوش‌های بزرگ، فک برجسته و بیضه‌های بزرگ است. این سندرم در یک مورد از هر ۵۰۰۰ مرد رخ می‌دهد و از آنجایی که این حالت یک بیماری وابسته به کروموزوم X است، تقریباً فقط مردان مبتلا می‌شوند. این وضعیت توجه‌کننده وجود آسیب شناختی بیشتر در جامعه مردان است. سندرم X شکننده پس از سندرم داون، علت دوم ناتوانی ذهنی ناشی از ناهنجاری‌های ژنتیکی محسوب می‌شود.



شکل ۱۵-۲. دورگه سازی درجا به کمک فلوئورسنس (FISH) با استفاده از یک ردیاب (پروب) برای کروموزوم ۲۱ (نقاط قرمز). توجه کنید که سه نقطه قرمز در هر سلول وجود دارد که تریزومی ۲۱ (سندرم داون) را نشان می دهد. نقاط سبز ردیاب کنترل برای کروموزوم ۱۳ را نشان می دهند. دو سلول در سمت پایین و راست نشان داده شده اند که وجود ردیاب های متعدد را نمایان تر می کنند. B. آنالیز FISH سندرم حذف 22q11. نقاط سبز رنگ کروموزوم ۲۲ را نشان می دهند؛ نقطه قرمز رنگ نیز ردیاب N25 روش FISH است که محل آن ناحیه q11 می باشد. این نقطه فقط بر روی یکی از جفت کروموزوم های ۲۲ وجود دارد و نشان می دهد که حذف 22q11 رخ داده است.

تعداد کمی تا چند صد عدد زن باشد، نشان می دهد. اخیراً روش های نوآریندی متافازی با قدرت تفکیک بالا (high-resolution metaphase banding techniques) ایجاد شده اند که می توانند تعداد زیادی از نوآرها را که نشان دهنده قطعات کوچک تری از DNA هستند، نمایش دهند. بنابراین با کمک این روش ها تشخیص حذف های کوچک تسهیل شده است.

در روش های مولکولی جدید همانند دورگه سازی درجا به کمک فلوئورسنس (fluorescence in situ hybridization [FISH]) از ردیاب های (پروب های) اختصاصی DNA برای شناسایی پلوئیدی تعداد محدودی از کروموزوم های انتخاب شده و شناسایی حذف های کوچک استفاده می کنند. پروب های فلوئورسنت به مناطق کروموزومی یا ژنتیکی سلول هایی که بر روی اسلاید کشیده شده اند، هیبرید (دورگه) شده و به کمک میکروسکوپ فلوئورسنس دیده می شوند (شکل ۱۵-۲).

در روش میکروآرای (microarray) نقاطی از توالی خاصی از DNA (پروب ها) به سطوح سخت که معمولاً شیشه یا سلیکون (چیپ های آفیمتریکس [Affymetrix chips]) هستند، متصل می شوند. ممکن است این پروب ها توالی کوتاهی از یک ژن یا جزء دیگری از DNA باشند که

روشن تر و واضح تر می شود.

علاوه بر ایجاد نواقص مادرزادی، جهش ها می توانند منجر به ایجاد خطاهای مادرزادی متابولیسم (inborn errors of metabolism) نیز شوند. اگر رژیم غذایی مناسب و مراقبت های پزشکی اتخاذ نشود، این بیماری ها که در بین آنها فنیل کتونوری (phenylketonuria)، هوموسیستین اوری (homocystinuria) و گالاکتوزمی (galactosemia) به خوبی شناخته شده اند، ایجاد می شوند که اغلب همراه با درجات مختلفی از عقب ماندگی ذهنی هستند و یا حتی می توانند دلیل این ناتوانی باشند.

روش های تشخیصی برای شناسایی ناهنجاری های ژنتیکی تحلیل سیتوژنتیک (cytogenetic analysis) برای بررسی تعداد و یکپارچگی کروموزوم ها استفاده می شود. این روش نیازمند سلول های در حال تقسیم است. به همین دلیل محیط های کشت سلولی که سلول ها را به کمک مواد شیمیایی در مرحله متافاز متوقف می کنند، تهیه می شود. کروموزوم ها با رنگ گیمسا (Giemsa) رنگ می شوند تا الگوی نوآریندی روشن و تیره ای (نوآرهای G؛ شکل ۷-۲) که برای هر کروموزوم منحصر به فرد است، آشکار گردد. هر نوآر، $10^6 \times 10^6$ جفت باز DNA را که ممکن است شامل

این تفاوت‌ها است. این روش همچنین بهتر از روش‌های قبلی است زیرا روش‌های قبلی بر روی مطالعات پیوندها (linkages) و پیرو آن کلونینگ موقعیتی (positional cloning) جستجو برای ژن‌های مد نظر در نواحی ویژه کروموزوم‌ها [استوار است. به همین دلیل روش‌های قبلی نیاز به تعداد زیادی از افراد مبتلا در یک خانواده دارند و برای مطالعه افراد مبتلا از خانواده‌های مختلف کارایی ندارند. در مقابل، تعیین توالی اگزوم می‌تواند جهش سبب شونده در یک فرد مبتلا را پیدا کند. البته این در صورتی است که اگزوم‌های هر دو والد نیز تعیین توالی شوند. حتی این تعیین توالی در مورد افراد مبتلا از خانواده‌های مختلف، بدون در نظر گرفتن رابطه خویشاوندی با هم، موفقیت‌آمیز است. با این وجود می‌بایست در خاطر داشت که با تعیین توالی اگزوم می‌توان واریانت‌ها را در نواحی کد شده ژن‌ها که به پروتئین‌ها تبدیل می‌شود، شناسایی کرد. سایر دلایل ژنتیکی نقایص مادرزادی که در خارج از نواحی کد شده قرار دارند، می‌بایست با تعیین توالی کل ژنوم شناسایی شوند ولی امروزه این مطالعات از لحاظ مقرون به صرفه بودن و زمان‌بر بودن آن، زیاد انجام‌پذیر نیستند.

برای هیبرید (دو رگه) کردن یک نمونه cDNA یا cRNA (نمونه هدف) استفاده می‌شود. هیبریداسیون (دورگه‌سازی) توالی‌های هدف (که پروب به آن متصل شده است) با استفاده از فلوئورسنس یا سایر روش‌های ردیابی کننده شناسایی می‌شوند. نتایج حاصل پلی‌مورفیسم‌های تک‌نوکلئوتیدی، جهش‌ها و تغییرات میزان بیان را شناسایی می‌کند. امروز خیلی از شرکت‌ها به صورت تجاری روش‌هایی را معرفی می‌کنند که با کمک آنها می‌توان ژنوم مد نظر را آزمایش کرد و یا توالی آن را معلوم کرد.

تعیین توالی اگزوم (exome sequencing) یک روش جدید برای یافتن جهش‌ها و پلی‌مورفیسم‌های (تغییرات نوکلئوتید منفرد در یک توالی DNA) ایجاد کننده نقایص و بیماری‌های مادرزادی، است. با این روش، فقط نواحی کد شده (اگزون‌ها) در ژنوم، تعیین توالی می‌شوند. این نواحی کد شده با یکدیگر، اگزوم (exome) را می‌سازند و فقط یک درصد از کل ژنوم انسان را تشکیل می‌دهند. بنابراین این روش، انجام تعیین توالی را در مقایسه با تعیین توالی کل ژنوم عملی‌تر می‌کند. از آنجایی که اکثر واریانت‌های (تنوع‌های) ژنتیکی درون نواحی کد شده برای پروتئین‌ها قرار دارند، این روش یک راه مؤثر برای مشخص نمودن

■ تغییرات مورفولوژیک در طی بلوغ گامت‌ها

اووژنیزس

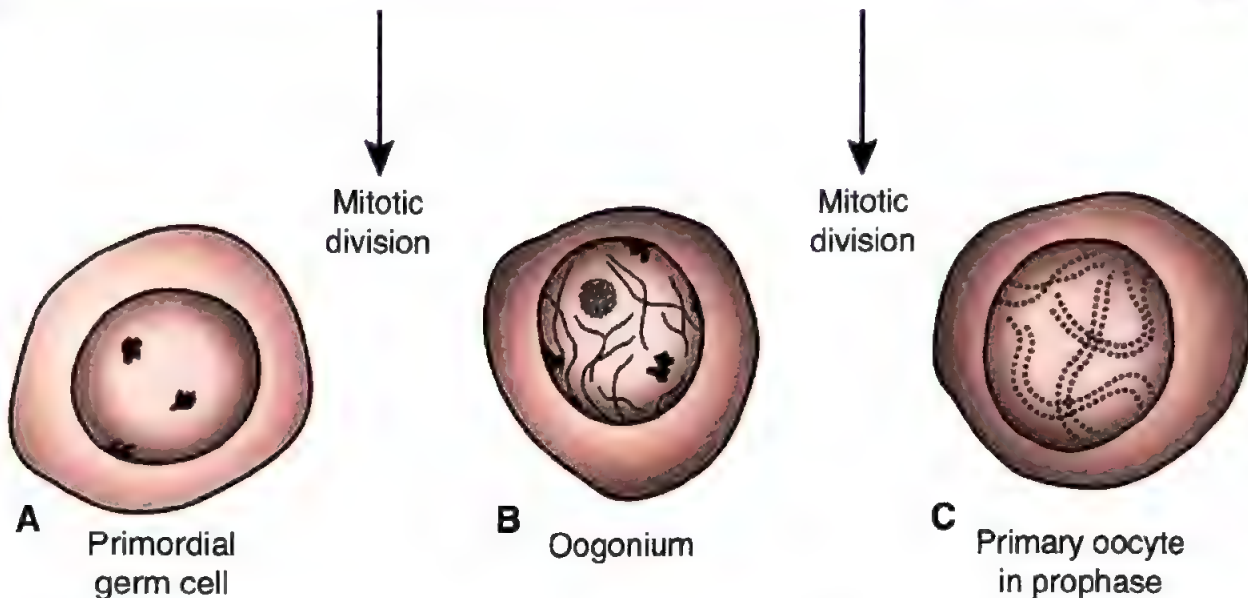
اووژنیزس (oogenesis) فرآیندی است که در طی آن اووگونیوم‌ها به اووسیت‌های بالغ تمایز می‌یابند.

آغاز بلوغ اووسیت‌ها قبل از تولد

هنگامی که سلول‌های زایای بدوی (PGCs) به گناد فردی که از نظر ژنتیکی مؤنث است، می‌رسند به اووگونیوم‌ها (oogonia) تمایز می‌یابند (شکل ۲-۱۶A,B). این سلول‌ها، پس از چندین تقسیم میتوز در پایان ماه سوم در مجموعه‌هایی که با یک لایه از سلول‌های اپی‌تلیومی پهن محصور شده‌اند، آرایش می‌یابند (شکل‌های ۲-۱۷ و ۲-۱۸). در حالی که تمام اووگونیوم‌های موجود در یک مجموعه، احتمالاً از یک سلول منفرد مشتق شده‌اند، سلول‌های اپی‌تلیومی پهن که تحت عنوان

سلول‌های فولیکولی (follicular cells) شناخته می‌شوند، از اپی‌تلیوم سطحی پوشاننده تخمدان منشأ می‌گیرند.

قسمت اعظم اووگونیوم‌ها به تقسیم میتوز خود ادامه می‌دهند، ولی برخی از آنها در مرحله پروفاز میوز I باقی‌مانده و اووسیت‌های اولیه (primary oocytes) را تشکیل می‌دهند (شکل‌های ۲-۱۶C و ۲-۱۷A). در ماه‌های بعد، تعداد اووگونیوم‌ها به سرعت افزایش یافته و تا ماه پنجم تکوین جنینی، تعداد کل سلول‌های زایا در تخمدان به حداکثر تعداد خود (حدوداً ۷ میلیون) می‌رسد. در این زمان، مرگ سلولی آغاز می‌گردد و بسیاری از اووگونیوم‌ها و همچنین اووسیت‌های اولیه از بین می‌روند (دچار آترزی می‌شوند). تا ماه هفتم، اکثر اووگونیوم‌ها به جز تعداد اندکی که در نزدیکی سطح تخمدان هستند، از بین می‌روند. در این زمان تمام اووسیت‌های اولیه وارد مرحله پروفاز میوز I شده و اکثر آنها، به تنهایی توسط یک لایه از سلول‌های اپی‌تلیومی فولیکولی پهن پوشیده می‌شوند (شکل



شکل ۱۶-۲. تمایز سلول‌های زایای بدوی به اووگونیوم‌ها، مدت کوتاهی پس از رسیدن آنها به تخمدان آغاز می‌گردد. در ماه سوم تکوین، برخی از اووگونیوم‌ها به اووسیت‌های اولیه تمایز یافته و وارد پروفاز تقسیم اول می‌شوند. ممکن است پروفاز میوز I چهل سال یا بیشتر طول بکشد و زمانی به پایان می‌رسد که سلول وارد بلوغ نهایی خود شود. در طول این مرحله، اووسیت اولیه دارای ۴۶ کروموزوم (دو کروماتیدی) است.

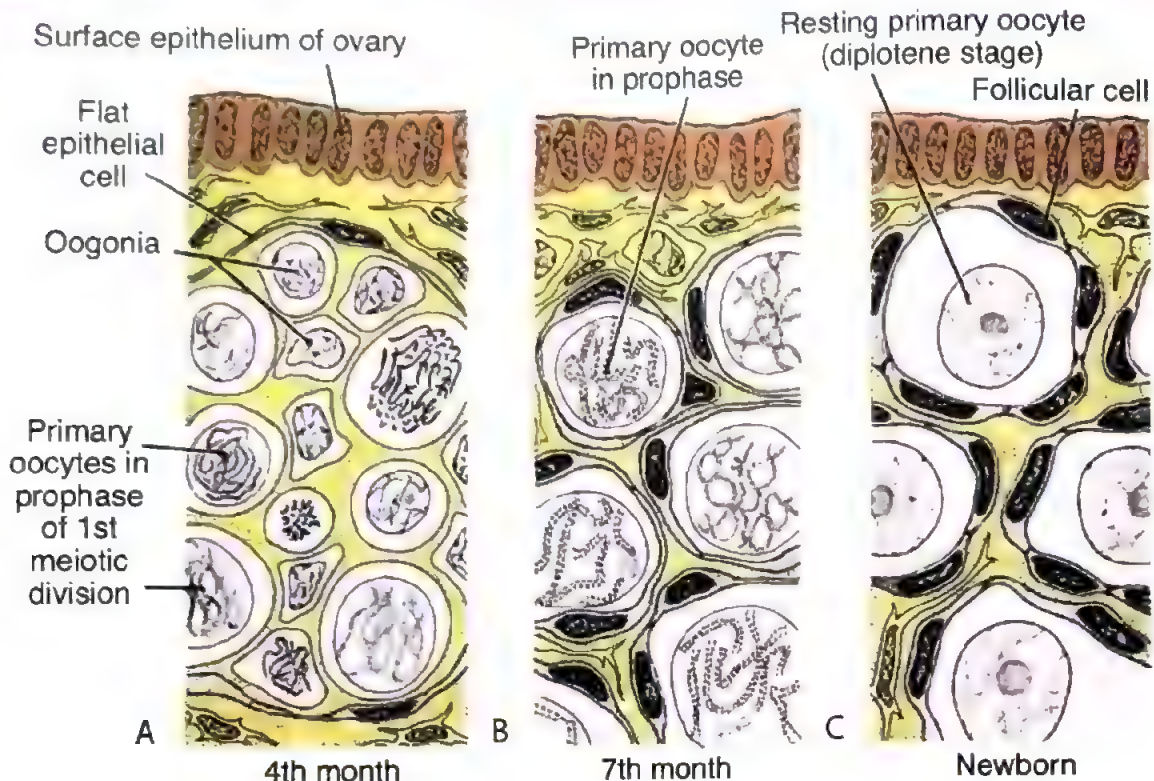
تقسیم میوز اول، در حالت کمون بوده‌اند. اینکه آیا مرحله دیپلوتن بهترین مرحله برای محافظت اووسیت از تأثیرات محیطی است یا خیر، هنوز معلوم نشده است. این واقعیت که خطر داشتن کودکی با ناهنجاری‌های کروموزومی با افزایش سن مادر بیشتر می‌شود، نشان می‌دهد که اووسیت‌های اولیه با افزایش سن، مستعد آسیب و تخریب می‌شوند.

در هنگام بلوغ جنسی، دسته‌ای از فولیکول‌های در حال رشد تشکیل می‌شود که دائماً از فولیکول‌های بدوی تمایز می‌یابند. در هر ماه، ۱۵ تا ۲۰ فولیکول از این دسته انتخاب شده و شروع به بالغ شدن می‌کنند. برخی از این فولیکول‌ها می‌میرند در حالی که در درون برخی دیگر مایع جمع شده و فضایی تحت عنوان آنتروم (antrum) ایجاد می‌گردد. در این زمان فولیکول‌ها وارد مرحله آنترال (حفره‌ای) یا وزیکولار می‌شود (شکل ۱۹A-۲). تجمع مایع در درون آنتروم ادامه می‌یابد و فولیکول‌ها قبل از تخمک‌گذاری متورم شده و تبدیل به فولیکول‌های وزیکولار بالغ (mature vesicular follicles) یا فولیکول‌های گراف (Graffian follicles) می‌شوند (شکل ۱۹B-۲). مرحله آنترال (حفره‌ای) طولانی‌ترین مرحله است، در حالی که مرحله وزیکولار بالغ حدود ۳۷ ساعت قبل از تخمک‌گذاری آغاز می‌شود. وقتی فولیکول بدوی شروع به رشد می‌کند، سلول‌های

یک اووسیت اولیه و سلول‌های اپی‌تلیومی پهن احاطه‌کننده آن را فولیکول بدوی (primordial follicle) می‌نامند (شکل ۱۸A-۲).

ادامه بلوغ اووسیت‌ها در زمان بلوغ جنسی

نزدیک به زمان تولد، تمام اووسیت‌های اولیه، پروفاز میوز I را شروع کرده‌اند ولی به جای اینکه وارد مرحله متافاز شوند، وارد مرحله دیپلوتن (diplotene stage) می‌شوند. مرحله دیپلوتن مرحله استراحت پروفاز است و با کروماتین شبکه‌ای تور مانند مشخص می‌شود (شکل ۱۷C-۲). اووسیت‌های اولیه در پروفاز متوقف شده و اولین تقسیم میوز خود را تا زمان بلوغ جنسی، به اتمام نمی‌رسانند. این توقف به وسیله مهارکننده بلوغ اووسیت (oocyte maturation inhibitor: OMI) رخ می‌دهد. OMI یک پپتید کوچک است که توسط سلول‌های فولیکولی ترشح می‌شود. تعداد کل اووسیت‌های اولیه در هنگام تولد، بین ۶۰۰ هزار تا ۸۰۰ هزار عدد تخمین زده می‌شود. طی دوران کودکی، اکثر اووسیت‌ها از بین می‌روند و فقط حدود ۴۰ هزار عدد از آنها تا شروع بلوغ جنسی باقی می‌مانند که کمتر از ۵۰۰ عدد آنها وارد مرحله تخمک‌گذاری خواهند شد. برخی از اووسیت‌ها که در سنین بالاتر زندگی به بلوغ می‌رسند، قبل از تخمک‌گذاری به مدت ۴۰ سال و یا بیشتر در مرحله دیپلوتن

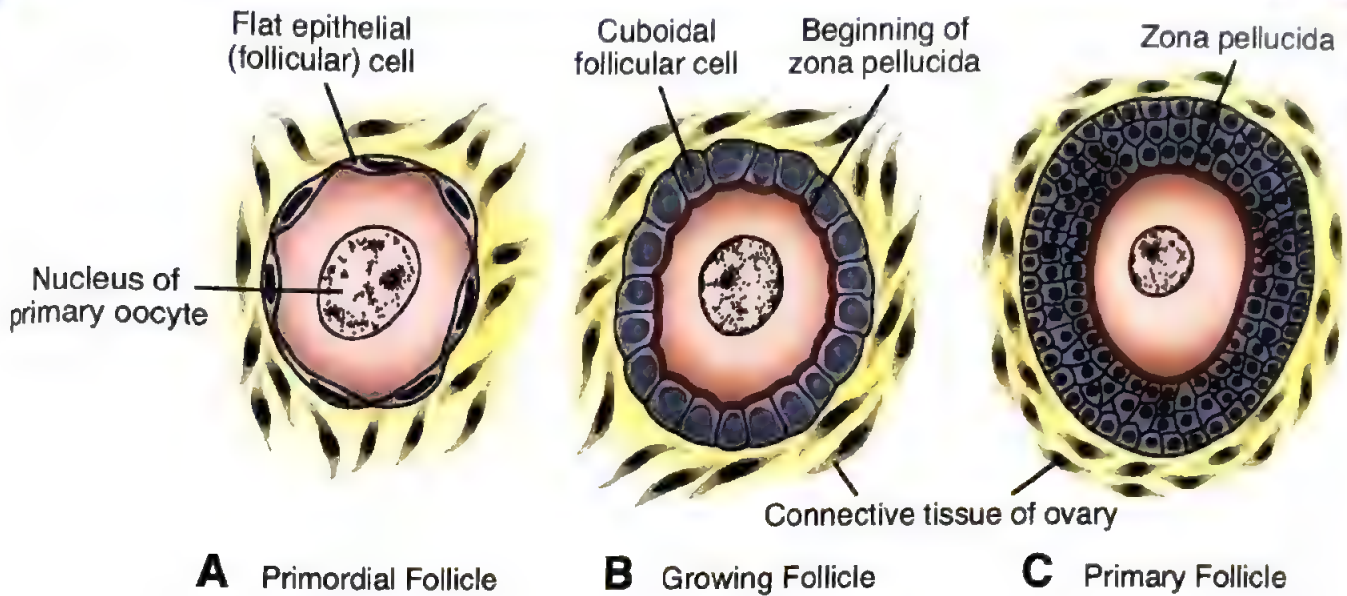


شکل ۱۷-۲. بخشی از تخمدان در مراحل مختلف تکوین. A. اووگونیوم‌ها به صورت مجموعه‌هایی در قشر تخمدان دیده می‌شوند. برخی از آنها در حال انجام تقسیم میتوز هستند و بقیه به اووسیت‌های اولیه تمایز یافته و وارد پروفاز اولین تقسیم میوز شده‌اند. B. تقریباً همه اووگونیوم‌ها در پروفاز اولین تقسیم میوز، به اووسیت‌های اولیه تبدیل می‌شوند. C. هیچ اووگونیومی وجود ندارد. هر اووسیت اولیه توسط لایه واحدی از سلول‌های فولیکولی احاطه شده و یک فولیکول بدوی را تشکیل داده است. اووسیت‌ها وارد مرحله دیپلوتن پروفاز شده‌اند که در این مرحله تا زمان قبل از تخمک‌گذاری باقی می‌ماند و بعداً وارد متافاز اولین تقسیم میوز می‌شوند.

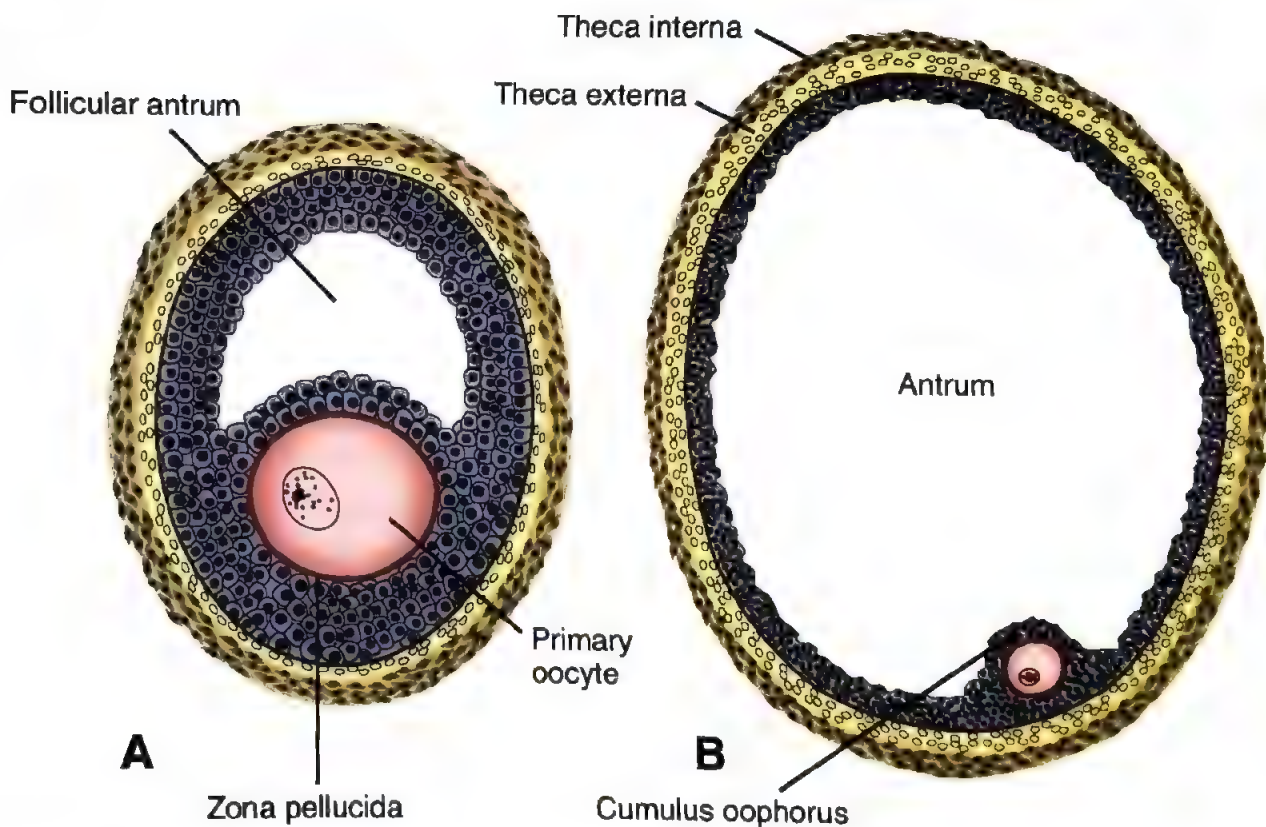
سلول‌های فولیکولی به سوی ناحیه شفاف کشیده شده و به پرزهای کوچک (microvilli) غشای پلاسمایی اووسیت متصل می‌شوند. وجود این زواید برای انتقال مواد از سلول‌های فولیکولی به اووسیت مهم هستند.

با ادامه تکوین، فضاهای پر از مایع در بین سلول‌های گرانولوزا ظاهر می‌شوند. یکی شدن این فضاها، حفره (antrum) را شکل می‌دهد. در این زمان به فولیکول، فولیکول وزیکولار یا آنترال گفته می‌شود. در ابتدا، حفره هلالی شکل است ولی به مرور بزرگ‌تر می‌شود (شکل ۱۹-۲). سلول‌های گرانولوزایی که اووسیت را در برگرفته‌اند، دست‌نخورده باقی مانده و کومولوس اووفوروس (cumulus oophorus) را شکل می‌دهند. ممکن است در زمان بلوغ فولیکول، قطر فولیکول وزیکولار بالغ (گراف) ۲۵ میلی‌متر یا بیشتر از آن باشد. این فولیکول، توسط تکای داخلی متشکل از سلول‌هایی با توانایی ترشح استروئید و غنی از عروق خونی و

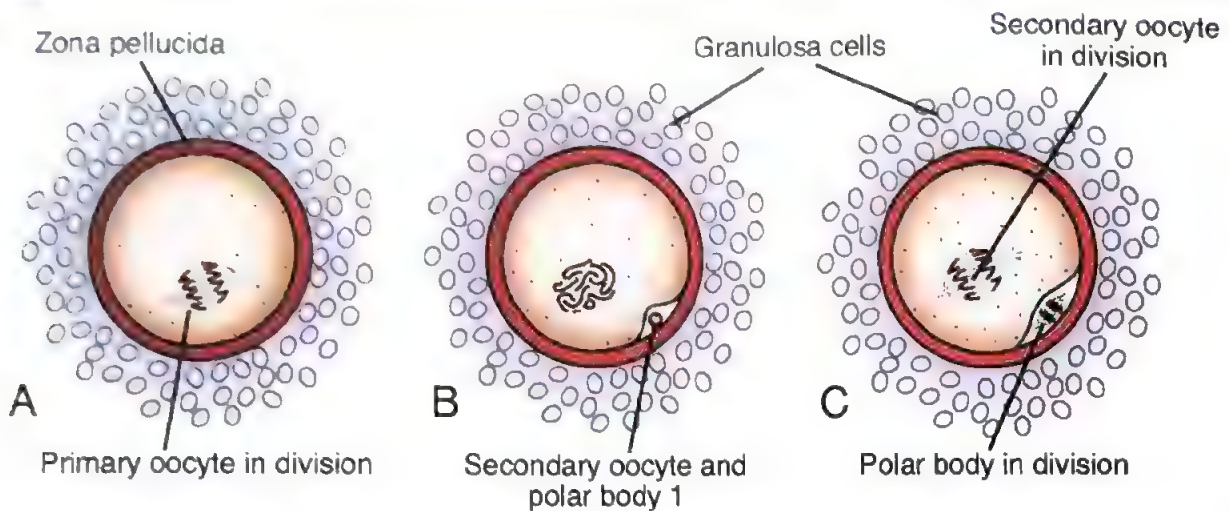
فولیکولی اطراف از حالت سنگفرشی به مکعبی تغییر شکل داده و پس از تکثیر، یک لایه سلول اپی‌تلیوم مطبق به نام سلول‌های گرانولوزا (granulosa cells) را به وجود می‌آورند. به این مجموعه فولیکول اولیه (primary follicle) می‌گویند (شکل ۱۸B,C-۲). سلول‌های گرانولوزا، بر روی غشاء پایه‌ای قرار دارند که آنها را از سلول‌های استرومائی (stromal cells) اطراف که تکای فولیکولی (theca folliculi) را تشکیل داده‌اند، جدا می‌کند. همچنین، سلول‌های گرانولوزا و اووسیت، یک لایه گلیکوپروتئینی بر روی سطح اووسیت ترشح می‌کنند که ناحیه شفاف (zona pellucida) را می‌سازد (شکل ۱۸C-۲). همراه با ادامه رشد فولیکول، سلول‌های تکای فولیکولی دو لایه می‌شود: (۱) لایه درونی متشکل از سلول‌های ترشحي تحت عنوان تکای داخلی (theca interna) و (۲) کپسول ليفی بیرونی با نام تکای خارجی (theca externa). همچنین، زائده‌های کوچک و انگشتی شکل از



شکل ۱۸-۲-۱. فولیکول بدوی متشکل از اووسیت اولیه که توسط لایه‌ای از سلول‌های اپی‌تلیومی پهن پوشیده شده است. B. فولیکول اولیه و یا فولیکول مرحله پیش حفره‌ای (پره‌آنترال) از فولیکول‌های بدوی ایجاد می‌شوند. با رشد فولیکول، سلول‌های فولیکولی مکعبی شکل شده و شروع به ترشح ناحیه شفاف که به صورت لکه‌های نامنظم بر سطح اووسیت‌ها قابل مشاهده است، می‌کنند. C. فولیکول بالغ اولیه (پیش حفره‌ای) همراه با سلول‌های فولیکولی (که یک لایه مطبق از سلول‌های گرانولوزا را در پیرامون اووسیت ایجاد می‌کنند) و ناحیه شفاف واضح.



شکل ۱۹-۲-۱. فولیکول در مرحله وزیکولار (آنترال). اووسیت که توسط لایه شفاف احاطه شده است در خارج از مرکز قرار دارد. آنتروم (حفره) در اثر تجمع مایع در فضاهای بین سلولی به وجود می‌آید. به آرایش سلول‌های تکای داخلی و تکای خارجی توجه کنید. B. فولیکول وزیکولار بالغ (گراف). حفره به طور قابل توجهی بزرگ شده و پر از مایع فولیکولی است. حفره توسط سلول‌های گرانولوزای مطبق و اووسیت توسط سلول‌های گرانولوزایی که کومولوس اووفروس نامیده می‌شوند، احاطه شده است.



شکل ۲۰-۲. بلوغ اووسیت. A. اووسیت اولیه که دوک تقسیم اول میوز در آن دیده می‌شود. B. اووسیت ثانویه و اولین جسم قطبی. غشای هسته وجود ندارد. C. اووسیت ثانویه که دوک تقسیم دوم میوز در آن دیده می‌شود. اولین جسم قطبی هم در حال تقسیم شدن است.

اسپرماتوژنیزس

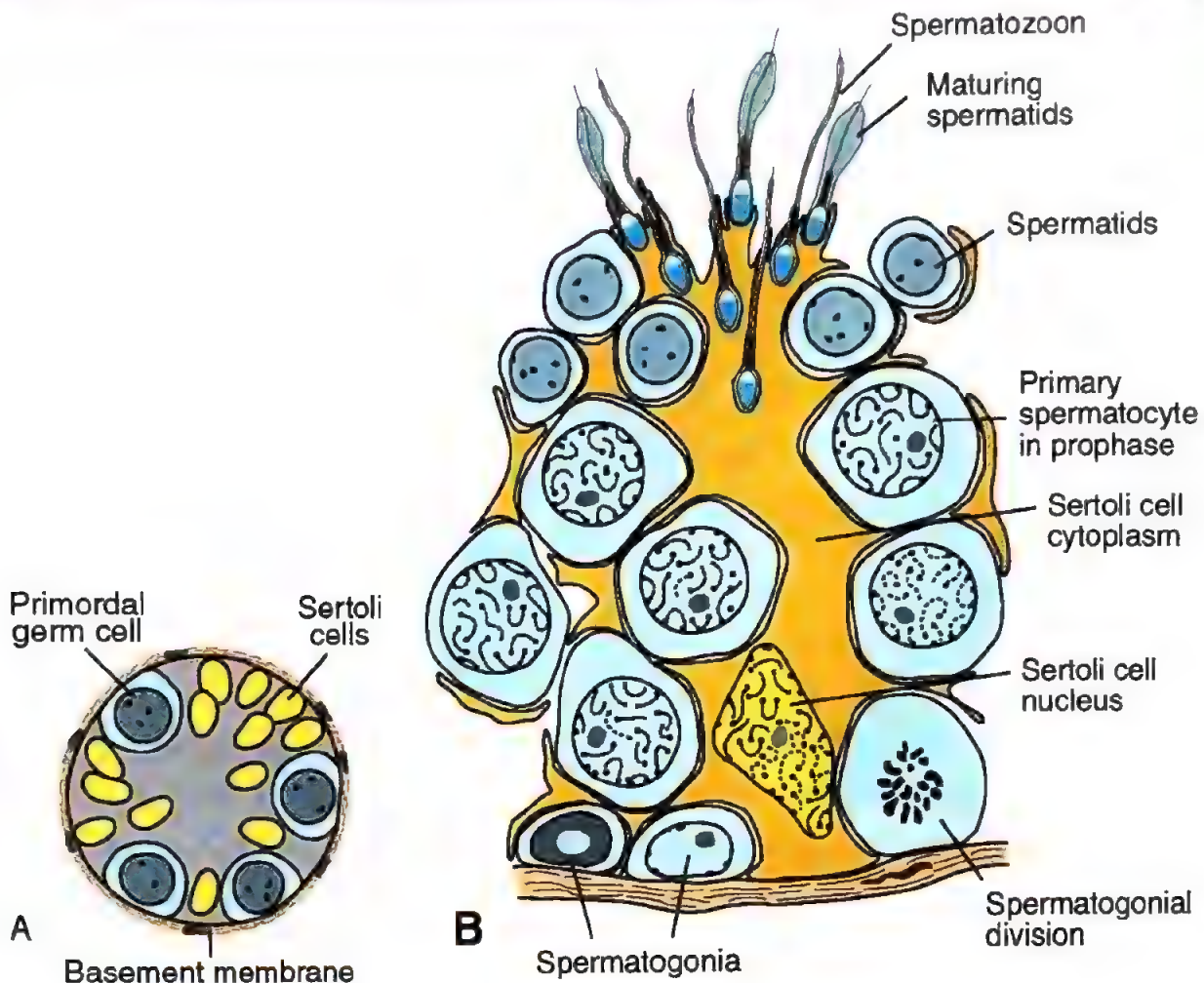
آغاز بلوغ اسپرم در هنگام بلوغ جنسی

اسپرماتوژنیزس (spermatogenesis) که در سن بلوغ جنسی آغاز می‌شود، شامل تمام اتفاقاتی است که در طی آن اسپرماتوگونیوم‌ها (spermatogonia) به اسپرماتوزون‌ها (spermatozoa) تبدیل می‌شوند. در هنگام تولد، سلول‌های زایا در نوزاد مذکر در طناب‌های جنسی بیضه به صورت سلول‌های بزرگ و کم رنگ که توسط سلول‌های حمایت کننده احاطه شده‌اند، قرار گرفته‌اند (شکل ۲۱A-۲). سلول‌های حمایت کننده که همانند سلول‌های فولیکولی از اپی‌تلیوم سطحی غده جنسی (گناد) مشتق شده‌اند، به سلول‌های پشتیبان (sustentacular cells) یا سلول‌های سرتولی (Sertoli cells) تبدیل می‌شوند (شکل ۲۱B-۲).

مدت کوتاهی پس از بلوغ جنسی، طناب‌های جنسی مجردار شده و به لوله‌های منی‌ساز (seminiferous tubules) تبدیل می‌شوند. تقریباً در همان زمان، سلول‌های زایای بدوی، سلول‌های بنیادی اسپرماتوگونیال (spermatogonial stem cells) را به وجود می‌آورند. در فواصل منظم، سلول‌های بنیادی اسپرماتوگونیال، اسپرماتوگونیوم‌های نوع A (type A spermatogonia) را می‌سازند. تولید این سلول‌ها مشخصه آغاز روند اسپرماتوژنیزس است. سلول‌های نوع A تقسیمات میتوز محدودی انجام می‌دهند و جمعیتی از سلول‌ها را به وجود می‌آورند. محصول آخرین تقسیم سلولی، اسپرماتوگونیوم‌های نوع B است که

تکای خارجی که به تدریج با داربست تخمدان یکی می‌شود، احاطه شده است (شکل ۱۹-۲).

در هر چرخه تخمدانی، تعدادی از فولیکول‌ها شروع به تکوین می‌کنند ولی معمولاً فقط یکی از آنها به بلوغ کامل می‌رسد و بقیه آنها تحلیل رفته و از بین می‌روند. هنگامی که فولیکول ثانویه بالغ می‌شود، یک افزایش ناگهانی (surge) در هورمون زرده‌ای کننده (luteinizing hormone: LH)، مرحله رشد پیش از تخمک‌گذاری را القاء می‌کند. در اثر این اتفاق میوز I تکمیل شده و منجر به تشکیل دو سلول دختر با اندازه‌های متفاوت می‌شود که هر کدام ۲۳ کروموزوم با ساختاری مضاعف (هماندسازی شده) دارند (شکل ۲۰A,B-۲). یکی از این سلول‌ها [اووسیت ثانویه (secondary oocyte)] اکثر سیتوپلاسم را دریافت می‌کند و سلول دیگر که اولین جسم قطبی (first polar body) است، تقریباً هیچ سیتوپلاسمی دریافت نمی‌کند. اولین جسم قطبی بین ناحیه شفاف و غشای سلولی اووسیت ثانویه در فضای دور زرده‌ای (perivitelline space) قرار می‌گیرد (شکل ۲۰B-۲). سپس اووسیت ثانویه وارد میوز II می‌شود ولی حدود ۳ ساعت قبل از تخمک‌گذاری، در مرحله متافاز متوقف می‌گردد. میوز II فقط زمانی تکمیل می‌شود که اووسیت لقاح یابد؛ در غیر این صورت این سلول حدود ۲۴ ساعت پس از تخمک‌گذاری از بین خواهد رفت. اولین جسم قطبی نیز ممکن است دومین تقسیم را انجام دهد (شکل ۲۰C-۲).

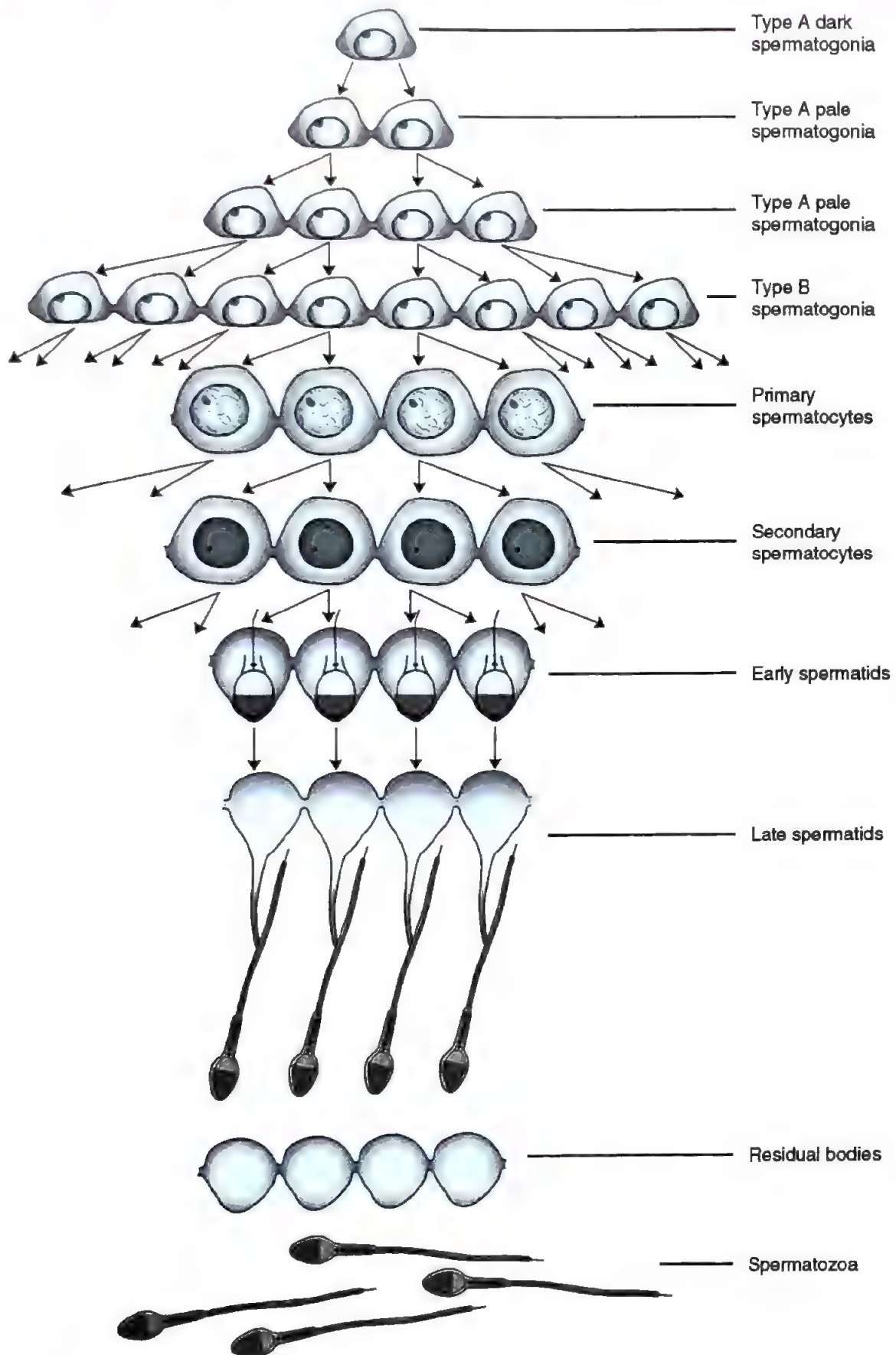


شکل ۲۱-۲. A. مقطع عرضی از طناب‌های جنسی اولیه نوزاد مذکر که سلول‌های زایای بدوی و سلول‌های پشتیبان آنها را نشان می‌دهد. B. مقطع عرضی لوله‌های منی‌ساز در هنگام بلوغ جنسی. به مراحل مختلف اسپرماتوژنیز و مدفون بودن سلول‌های اسپرم در حال تکوین در زواید سیتوپلاسمی سلول سرتولی توجه کنید.

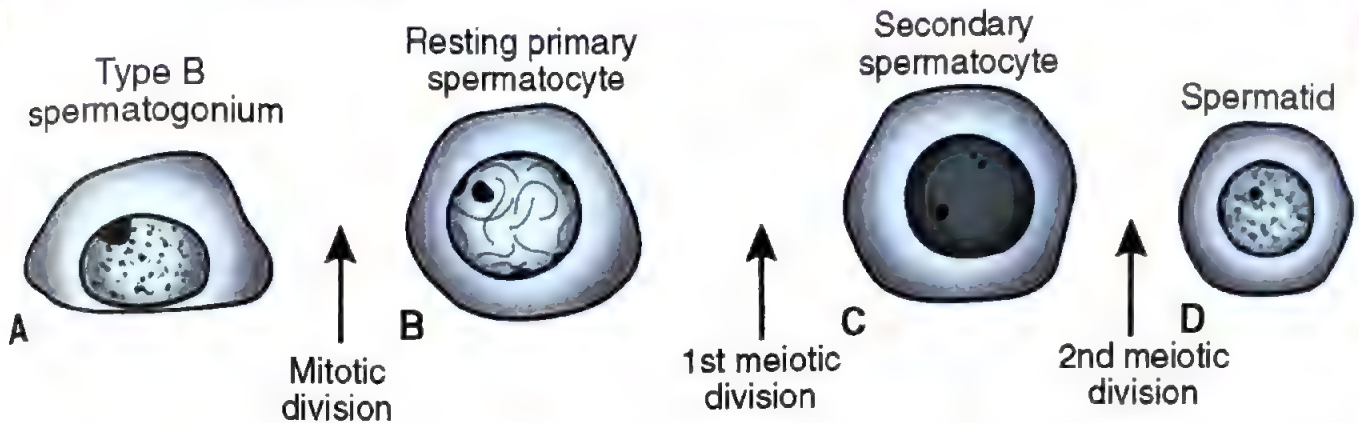
اسپرماتوژنیوم منفرد نوع A، تشکیل یک توده از سلول‌های زایا را می‌دهند که در تمام طول تمایز، ارتباط خود را با یکدیگر حفظ کرده‌اند (شکل ۲۲-۲). اسپرماتوژنیوم‌ها و اسپرماتیدها در تمام مدت تمایز خود در فرورفتگی‌های عمیق سلول‌های سرتولی مدفون باقی می‌مانند (شکل ۲۱B-۲). بدین ترتیب، سلول‌های سرتولی از سلول‌های زایا حفاظت و حمایت کرده و در تغذیه آنها شرکت می‌کنند. همچنین این سلول‌ها به رهاسازی اسپرماتوزون‌های بالغ (اسپرم) کمک می‌کنند.

اسپرماتوژنیز به وسیله LH تولید شده از غده هیپوفیز تنظیم می‌گردد. LH به گیرنده‌های سلول‌های لیدیگ (Leydig cells) متصل شده و تولید تستوسترون (testosterone hormone) را تحریک می‌کند. تستوسترون نیز به سلول‌های سرتولی متصل شده و اسپرماتوژنیز را آغاز می‌کند. هورمون

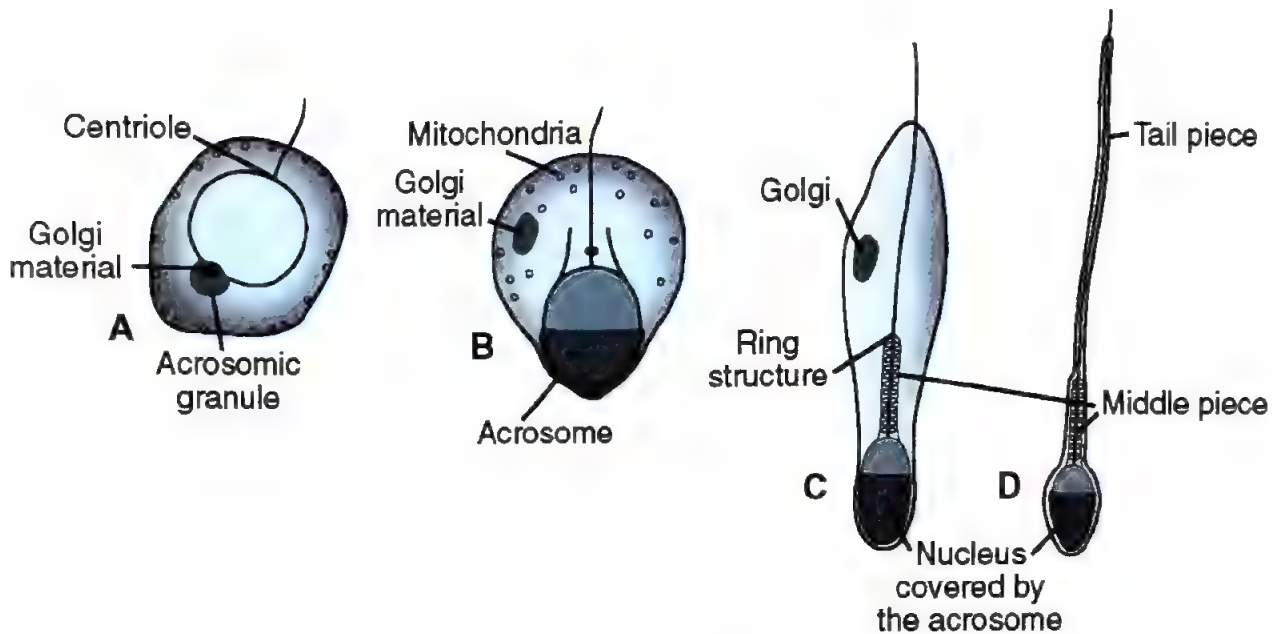
تقسیم شده و اسپرماتوسیت‌های اولیه (primary spermatocytes) را تشکیل می‌دهند (شکل‌های ۲۱B-۲ و ۲۲-۲). پس از آن، اسپرماتوسیت‌های اولیه وارد پروفاز طولانی (۲۲-۲) شده که با تکمیل سریع میوز I، اسپرماتوسیت‌های ثانویه (secondary spermatocytes) تشکیل می‌شوند. طی تقسیم میوزی دوم، این سلول‌ها بلافاصله شروع به تشکیل اسپرماتیدهای هاپلوئید (haploid spermatids) می‌کنند (شکل‌های ۲۱B-۲، ۲۲-۲ و ۲۳-۲). در طی این اتفاقات، از زمانی که سلول‌های نوع A، جمعیت سلول‌های بنیادی را ترک می‌کنند تا اسپرماتیدها را تشکیل دهند، تقسیم سیتوپلاسم (cytokinesis) کامل نیست. در نتیجه این امر نسل‌های پی‌درپی سلولی به وسیله پل‌های سیتوپلاسمی به یکدیگر متصل باقی می‌مانند. بنابراین، نسل‌های بعدی یک



شکل ۲-۲۲. اسپرماتوگونیوم‌های نوع A که از جمعیت سلول بنیادی اسپرماتوگونیال به وجود می‌آید، اولین سلول روند اسپرماتوزنزیس است. جمعیت‌های سلولی تشکیل شده و پل‌های سیتوپلاسمی، سلول‌ها را در هر تقسیم بی در پی تا زمان جدا شدن اسپرم از اجسام باقی مانده، به هم متصل می‌کنند. تعداد سلول‌های به هم متصل شده به مراتب بیش از آن چیزی است که در این تصویر نشان داده شده است.



شکل ۲۳-۲. محصولات میوز در روند اسپرماتوژنیز انسان.



شکل ۲۴-۲. مراحل مهم در تبدیل اسپرماتید انسان به اسپرماتوزون.

(۲) متراکم شدن هسته؛ (۳) تشکیل شدن گردن، قطعه میانی و دم و (۴) از بین رفتن قسمت اعظم سیتوپلاسم به صورت اجسام باقیمانده که توسط سلول‌های سرتولی فاگوسیت می‌شوند. در انسان، زمان مورد نیاز برای تبدیل اسپرماتوگونیم‌ها به اسپرماتوزون‌های بالغ، حدوداً ۷۴ روز است. در هر روز حدود ۳۰۰ میلیون سلول اسپرم تولید می‌شود.

وقتی اسپرماتوزون‌ها، به طور کامل تکوین یافتند، وارد مجرای لوله‌های منی‌ساز می‌شوند. از آنجا نیز اسپرماتوزون‌ها با انقباض جدار لوله‌های منی‌ساز، به سمت اپیدیدیم (epididymis) رانده می‌شوند. هر چند که اسپرماتوزون‌ها در ابتدا تحرک اندکی دارند، ولی تحرک کامل خود را در اپیدیدیم به دست می‌آورند.

تحریر کننده فولیکول (follicle stimulating hormone: FSH) نیز ضروری است زیرا اتصال این هورمون به سلول‌های سرتولی، تولید مایع بیضه‌ای (testicular fluid) و سنتز پروتئین‌های گیرنده داخل سلولی آندروژن را تحریک می‌کند.

اسپرمیوژنیز

مجموعه تغییراتی را که منجر به تبدیل اسپرماتیدها به اسپرماتوزون‌ها می‌شود، **اسپرمیوژنیز (spermiogenesis)** نام دارد. این تغییرات عبارتند از:

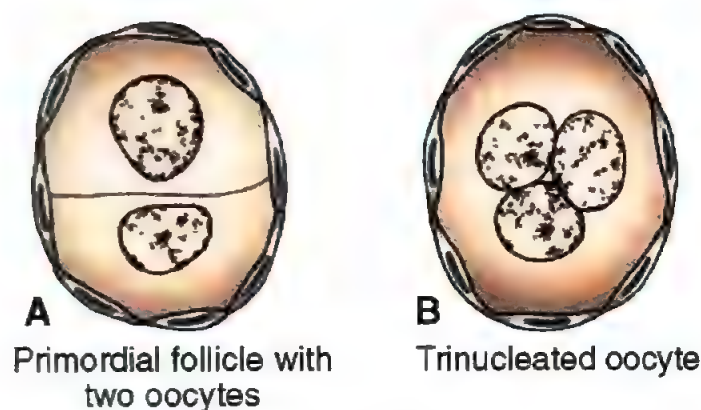
- (۱) تشکیل **آکروزوم (acrosome)**، که نیمی از سطح هسته را پوشانده و حاوی آنزیم‌هایی برای کمک به نفوذ اسپرم به تخمک و لایه‌های پوشاننده آن در حین لقاح می‌باشد (شکل ۲۴-۲)،

نکات بالینی

گامت‌های غیرطبیعی

در انسان و در اکثر پستانداران، گاهی اوقات یک فولیکول تخمدانی، حاوی دو یا سه اووسیت اولیه قابل افتراق از هم هستند (شکل ۲۵A-۲). هر چند که ممکن است این اووسیت‌ها باعث دوقلو زایی یا سه‌قلو زایی شوند، ولی معمولاً پیش از بلوغ از بین می‌روند. در موارد نادری، یک اووسیت اولیه حاوی دو یا حتی سه هسته است (شکل ۲۵B-۲). چنین اووسیت‌های دو یا سه هسته‌ای قبل از رسیدن به مرحله بلوغ از بین می‌روند. برخلاف

اووسیت‌های غیرمعمول، اسپرماتوزون‌های غیرطبیعی به وفور دیده می‌شوند و حدود ۱۰ درصد اسپرماتوزون‌ها، نقص قابل مشاهده دارند. ممکن است سر یا دم اسپرماتوزون‌ها غیرطبیعی باشد. ممکن است اسپرماتوزون‌ها غول‌آسا یا کوتاه و یا گاهی اوقات به یکدیگر چسبیده باشند (شکل ۲۵C-۲). اسپرم دارای ناهنجاری‌های مورفولوژیک، تحرک طبیعی نداشته و احتمالاً نمی‌تواند اووسیت‌ها را بارور سازد.



شکل ۲۵-۲. سلول‌های زایای غیرطبیعی. A. فولیکول بدوی با دو اووسیت. B. اووسیت سه هسته‌ای. C. انواع مختلف اسپرماتوزون‌های غیرطبیعی.

خلاصه

سلول‌های زایای بدوی (PGCs) از اپی‌بلاست مشتق شده و در هفته چهارم به سمت دیواره کیسه زرده و سپس به سمت غدد جنسی (گناد) تمایز نیافته (که در انتهای هفته پنجم به آنجا می‌رسند)، مهاجرت می‌کنند (شکل ۱-۲). جهت آماده‌شدن برای لقاح، هم سلول‌های زایای نر و هم ماده وارد روند گامتوژنیز که شامل میوز و تمایز سلولی است، می‌شوند. طی میوز، کروموزوم‌های مشابه، جفت شده و مواد ژنتیکی تبادل می‌یابند؛ در میوز II، همانندسازی DNA صورت نگرفته و بنابراین هر سلول تعداد فردی (هاپلوئید) از کروموزوم‌ها را دریافت می‌کند که این تعداد، نصف مقدار DNA یک سلول پیکری (سوماتیک) طبیعی است (شکل ۳-۲). بنابراین، گامت‌های بالغ نر دارای ۲۲ کروموزوم به اضافه کروموزوم X یا ۲۲ کروموزوم به اضافه کروموزوم Y و گامت‌های بالغ ماده حاوی

۲۲ کروموزوم به اضافه کروموزوم X هستند.

ممکن است نواقص مادرزادی، از ناهنجاری‌هایی در تعداد یا ساختار کروموزوم و یا از جهش‌های تک‌ژنی نشأت بگیرند. حدود ۱۰ درصد نواقص شدید هنگام تولد، به علت ناهنجاری‌های کروموزومی و ۸ درصد به علت جهش‌های ژنی رخ می‌دهند. تریزومی‌ها (یک کروموزوم اضافه) و مونوزومی‌ها (از بین رفتن یک کروموزوم) طی میتوز یا میوز به وجود می‌آیند. طی میوز، کروموزوم‌های مشابه به طور طبیعی جفت شده و سپس جدا می‌گردند. ولی اگر جدا شدن ناموفق باشد (عدم انفصال)، یک سلول تعداد کروموزوم بیشتری دریافت کرده و سلول دیگر تعداد کروموزوم اندکی دریافت می‌کند (شکل ۶-۲). بروز ناهنجاری‌های تعداد کروموزوم‌ها با افزایش سن مادر، به خصوص در مادران بالای ۳۵ سال، افزایش می‌یابد. ناهنجاری‌های ساختاری کروموزوم‌ها شامل حذف‌های بزرگ

نیز توسط لایه‌ای از سلول‌های فولیکولی مشتق از اپی‌تلیوم سطحی تخمدان، محصور می‌شوند (شکل ۱۷-۲). این سلول‌ها با یکدیگر، فولیکول بدوی را شکل می‌دهند. در هنگام بلوغ مجموعه‌ای از فولیکول‌ها شروع به رشد می‌کنند که به وسیله تعداد محدودی از فولیکول‌های بدوی تأمین می‌شوند. بنابراین، هر ماه ۱۵ تا ۲۰ فولیکول شروع به رشد می‌کنند که برای بلوغ از سه مرحله عبور می‌کنند: (۱) فولیکول اولیه یا پیش‌حفره‌ای، (۲) فولیکول ثانویه یا حفره‌ای و (۳) فولیکول گراف یا وزیکولار بالغ. اووسیت اولیه تا زمانی که فولیکول ثانویه بالغ گردد، در پروفاز تقسیم میوزی اول باقی می‌ماند. در این زمان، افزایش ناگهانی LH، رشد پیش از تخمک‌گذاری را تحریک می‌کند؛ میوز I تکمیل شده و اووسیت ثانویه و جسم قطبی ایجاد می‌شوند. سپس، اووسیت ثانویه در متافاز میوز II حدود ۳ ساعت پیش از تخمک‌گذاری متوقف می‌گردد. میوز II تا زمان لقاح کامل نمی‌شود.

در جنس مذکر، سلول‌های بدوی تا زمان بلوغ در حالت کمون و استراحت باقی مانده و پس از بلوغ جنسی، به اسپرماتوگونیوم‌ها تمایز می‌یابند. این سلول‌های زایا به اسپرماتوسیت‌های اولیه تبدیل می‌شوند که به وسیله دو تقسیم میوز پی در پی، چهار اسپرماتید تولید می‌کنند (شکل ۵-۲). اسپرماتیدها دچار یک سری تغییرات می‌شوند (اسپرمیوژنریس) (شکل ۲۴-۲): (۱) تشکیل آکروزوم‌ها؛ (۲) متراکم شدن هسته؛ (۳) تشکیل گردن، قطعه میانی و دم و (۴) از بین رفتن قسمت اعظم سیتوپلاسم. زمان مورد نیاز برای تبدیل یک اسپرماتوگونیوم به یک اسپرماتوزون بالغ، حدوداً ۷۴ روز است.

□ پرسش‌ها

۱. شایع‌ترین علت غیرطبیعی بودن تعداد کروموزوم‌ها چیست؟ مثالی از یک سندرم بالینی که ناشی از تعداد غیرطبیعی کروموزوم‌ها است ذکر کنید.
۲. علاوه بر ناهنجاری‌های تعدادی، چه نوع تغییرات کروموزومی دیگری رخ می‌دهند؟
۳. موزائیسیم چیست و چگونه اتفاق می‌افتد؟

(سندرم فریاد گربه) و حذف‌های کوچک است. حذف‌های کوچک، ژن‌های همجوار را درگیر می‌سازد که ممکن است منجر به بروز نواقصی نظیر سندرم انگلن (حذف مادری، کروموزوم 15q11-15q13) یا سندرم پرادر - ویلی (حذف پدری، 15q11-15q13) شود. از آنجایی که این سندرم‌ها بسته به این که مواد ژنتیکی معیوب از مادر به ارث ببرند یا از پدر، نمونه‌هایی از اثرگذاری (imprinting) نیز محسوب می‌گردند. جهش‌های ژنی ممکن است غالب (فقط یک ژن از جفت آل باید معیوب باشد تا باعث ایجاد تغییرات شود) یا مغلوب (هر دو ژن جفت آلی باید دچار جهش شوند) باشند. جهش‌هایی که باعث ایجاد نواقص مادرزادی می‌شوند، ژن‌های درگیر در تکوین طبیعی رویان را مبتلا می‌کنند.

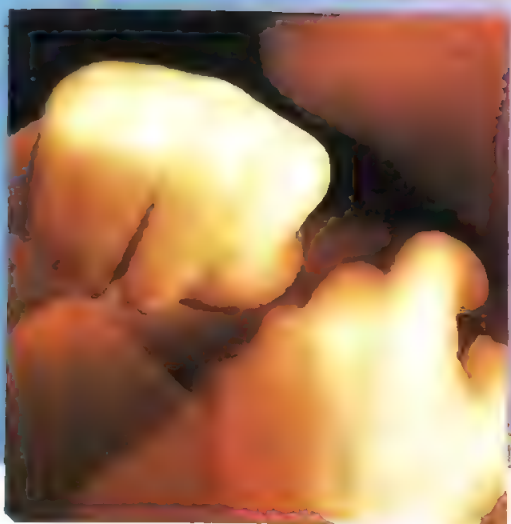
روش‌های تشخیصی برای شناسایی ناهنجاری‌های ژنتیکی شامل تکنیک‌های سیتوژنتیک (cytogenetic) برای سنجیدن تعداد کروموزوم‌ها (پلوئیدی [polidy]) و تکنیک‌های نواریندی متافازی با قدرت تفکیک بالا (high-resolution metaphase banding) برای شناسایی وجود حذف‌های کوچک است. در روش دورگه‌سازی درجا به کمک فلوئورسنس (FISH)، از پروب‌های DNA فلوئورسنت برای شناسایی کروموزوم‌های خاص یا نواحی خاصی از کروموزوم‌ها جهت وجود حذف‌ها، جابه‌جایی‌ها و پلوئیدی استفاده می‌شود. در روش میکروآرای (microarrays) توالی‌های کوچکی از DNA بر روی چیپ‌ها (chips) به عنوان پروب برای شناسایی جهش‌ها و تغییرات سطح بیان ژن‌های ویژه استفاده می‌شود. با کمک روش تعیین توالی اگزوم (exome sequencing) ناحیه کدکننده DNA (یک درصد از کل DNA: اگزوم) تعیین توالی می‌شود تا جهش‌ها و پلی‌مورفیسم‌های ایجادکننده نقایص و بیماری‌های هنگام تولد مشخص و شناسایی گردند. این روش در مقایسه با روش‌های تعیین توالی کل ژنوم، دقیق‌تر و مقرون به صرفه‌تر بوده و در زمان کمتری انجام می‌شود.

در جنس مؤنث، بلوغ از سلول زایای بدوی تا گامت بالغ (اووژنریس) پیش از تولد آغاز می‌گردد؛ در جنس مذکر این روند اسپرماتوژنریس نام دارد و در هنگام بلوغ آغاز می‌شود. در جنس مؤنث، سلول‌های زایای بدوی، اووگونیوم‌ها را تشکیل می‌دهند. پس از تقسیمات میتوزی مکرر، برخی از این سلول‌ها در پروفاز میوز I متوقف می‌شوند تا اووسیت‌های اولیه را ایجاد کنند. تا ماه هفتم، تقریباً همه اووگونیوم‌ها از بین رفته (آترتیک شده) و فقط اووسیت‌های اولیه باقی می‌مانند که آنها

فصل ۳

هفته اول تکوین:

تخمک‌گذاری تا لانه‌گزینی



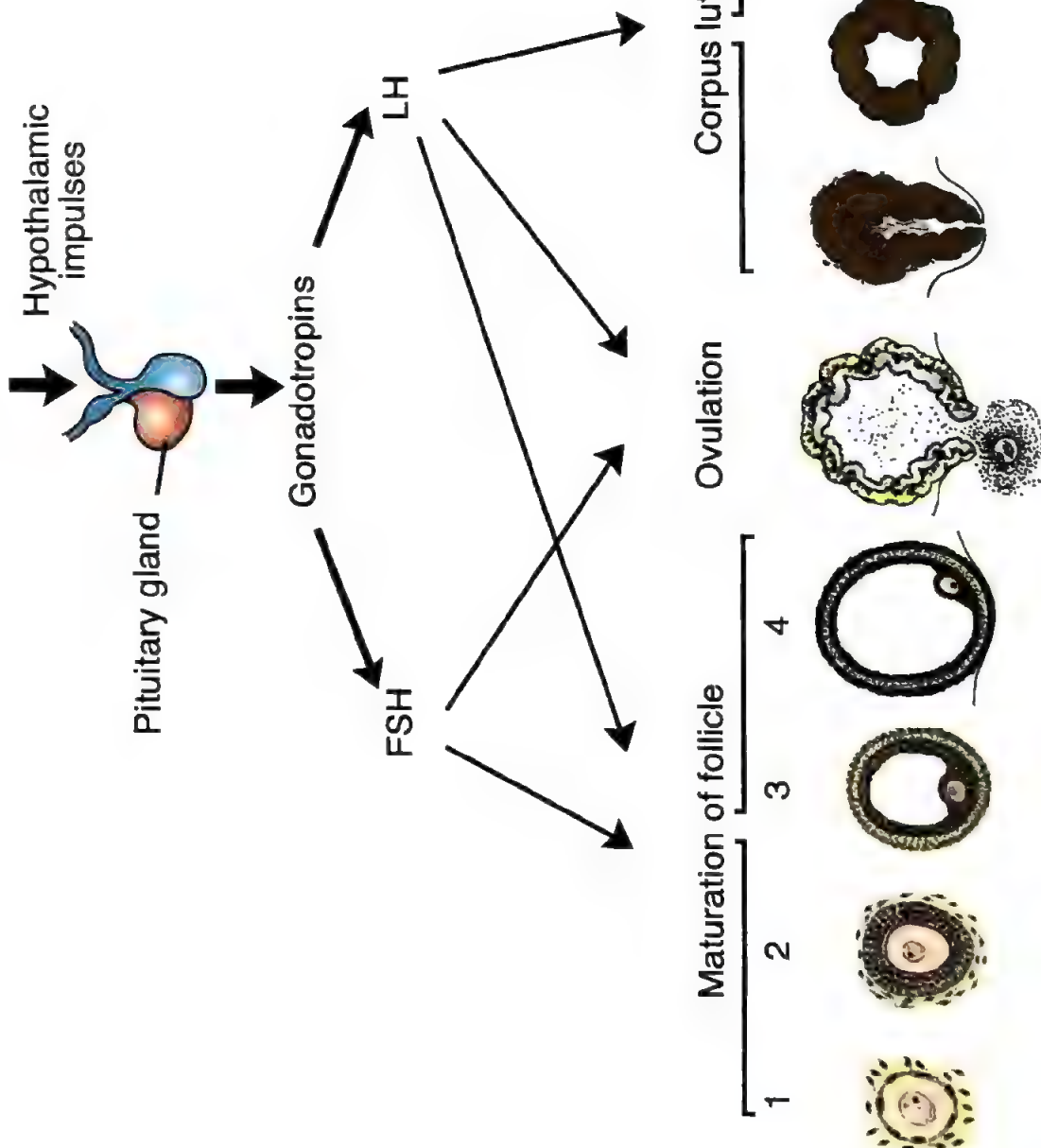
■ چرخه تخمدانی

در هنگام بلوغ جنسی چرخه‌های منظم ماهانه در جنس مؤنث آغاز می‌شوند. این چرخه‌های جنسی (sexual cycles) به وسیله هیپوتالاموس کنترل می‌شوند. هورمون رها کننده گنادوتروپین (gonadotropin releasing hormone: GnRH) که به وسیله هیپوتالاموس تولید می‌شود، بر روی سلول‌های لوب قدامی غده هیپوفیز (آدنوهیپوفیز) اثر می‌گذارد تا این سلول‌ها گنادوتروپین‌ها (gonadotropins) را ترشح کنند. این هورمون‌ها که شامل هورمون تحرک کننده فولیکول (follicle stimulating hormone: FSH) و هورمون زرده‌ای کننده (luteinizing hormone: LH) هستند، تغییرات چرخه‌ای تخمدان را تحریک و کنترل می‌کنند. در آغاز هر چرخه تخمدانی، ۱۵ الی ۲۰ فولیکول اولیه (پیش‌حفره‌ای) تحت تأثیر FSH شروع به رشد می‌کنند (این هورمون برای تبدیل فولیکول‌های بدوی به فولیکول‌های اولیه، ضروری نیست ولی بدون آن، فولیکول‌های اولیه از بین و آترتیک می‌شوند). بنابراین FSH باعث رها شدن ۱۵ الی ۲۰ عدد از این سلول‌ها از مجموعه‌ای از فولیکول‌های اولیه در حال تشکیل می‌شود (شکل‌های ۱-۳ و ۲-۳). تحت شرایط طبیعی، فقط یکی از این فولیکول‌ها به بلوغ کامل رسیده و فقط یک اووسیت رها می‌شود و بقیه فولیکول‌ها تحلیل رفته و آترتیک می‌شوند. در چرخه بعدی، گروه دیگری از فولیکول‌های اولیه شروع به رشد می‌کنند و مجدداً فقط یک فولیکول به بلوغ نهایی می‌رسد. در نتیجه، اکثر فولیکول‌ها بدون اینکه به بلوغ کامل برسند، تحلیل می‌روند. وقتی فولیکول دچار آترزی می‌شود، اووسیت و سلول‌های فولیکولی اطراف آن تحلیل رفته و به

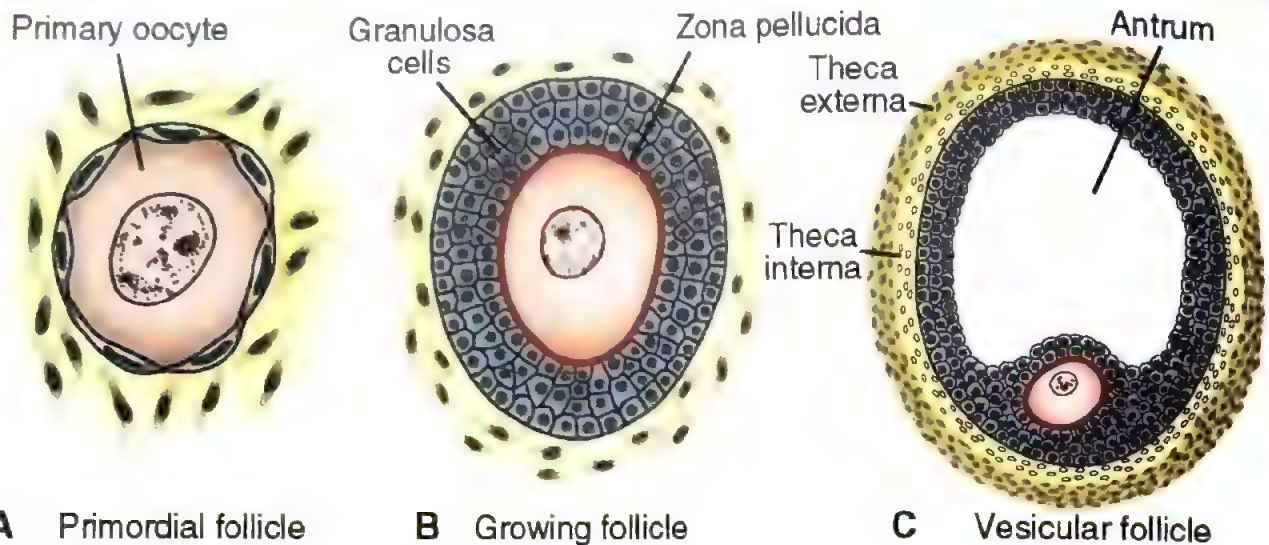
وسیله بافت همبند جایگزین و تبدیل به جسم مسدود شده (corpus atreticum) می‌شوند. همچنین FSH بلوغ سلول‌های فولیکولی (گرانولوزای) احاطه کننده اووسیت را نیز تحریک می‌کند. در عوض، تکثیر این سلول‌ها به وسیله عامل تمایز رشد ۹ (growth differentiation factor: GDF 9) که عضو خانواده عامل رشد تغییر شکل دهنده بتا ($TGF\beta$) است، تنظیم می‌گردد. سلول‌های گرانولوزا و تکا با مشارکت یکدیگر، استروژن تولید می‌کنند، به طوری که سلول‌های تکای داخلی آندروستندیون ($androstenedione$) و تستوسترون تولید می‌کنند و سلول‌های گرانولوزا این هورمون‌ها را به استرون ($estrone$) و ۱۷ بتا-استرادیول ($17\beta\text{-estradiol}$) تبدیل می‌کنند. در نتیجه تولید استروژن:

- اندومتر رحم وارد مرحله تکثیری (proliferative phase) یا [مرحله فولیکولی] می‌شود؛
 - مخاط گردن رحم نازک می‌شود تا امکان عبور اسپرم را فراهم سازد؛
 - غده هیپوفیز را تحریک می‌کند تا LH را ترشح نماید.
- در وسط چرخه قاعدگی، افزایش ناگهانی LH (surge LH) رخ می‌دهد که باعث:

- افزایش غلظت عامل پیش‌برنده بلوغ (maturation-promoting factor) که باعث کامل شدن میوز I اووسیت‌ها و آغاز میوز II می‌شود؛
- تحریک تولید پروژسترون توسط سلول‌های استرومائی و فولیکولی (زرده‌ای شدن)؛
- پارگی فولیکول و انجام تخمک‌گذاری.



شکل ۱-۳ این تصویر نقش هیپوتالاموس و غده هیپوفیز را در تنظیم چرخه تخمدانی نشان می‌دهد. تحت تأثیر هورمون آزادکننده گوناوتروپین (GnRH) هیپوتالاموس، غده هیپوفیز گنادوتروپین ها (هورمون تحریک‌کننده فولیکول [FSH] و هورمون زردهای [LH]) را آزاد می‌کند. فولیکول‌ها برای رشد توسط FSH و برای بلوغ توسط LH و FSH تحریک می‌شوند. تخمک‌گذاری هنگامی رخ می‌دهد که غلظت LH بالا برود. LH باعث پیشبرد تکوین جسم زرد نیز می‌شود. (۱) فولیکول بدوی؛ (۲) فولیکول در حال رشد؛ (۳) فولیکول وزیکولار؛ (۴) فولیکول وزیکولار بالغ (گراف).



شکل ۲-۳. A. فولیکول بدوی. B. فولیکول در حال رشد. C. فولیکول وزیکولار. هر روز چند عدد از مجموعه فولیکول‌های بدوی (۱)، شروع به رشد و تکوین می‌کنند تا تبدیل به فولیکول در حال رشد شوند (B). این رشد مستقل از FSH است. سپس با پیشرفت چرخه، ترشح FSH فولیکول‌های در حال رشد را به فولیکول‌های وزیکولار (آنترال) تبدیل می‌کند (C). در چند روز آخر بلوغ فولیکول‌های وزیکولار، استروژن که توسط سلول‌های فولیکولی و تکا تولید می‌شود، باعث تحریک تولید LH توسط غده هیپوفیز می‌شود (شکل ۱-۳). هورمون LH نیز باعث می‌شود تا فولیکول میوز I را تکمیل کند و با ورود به میوز II وارد مرحله وزیکولار بالغ (گراف) شود. اووسیت سه ساعت قبل از تخمک‌گذاری در مرحله متافاز میوز II متوقف می‌شود.

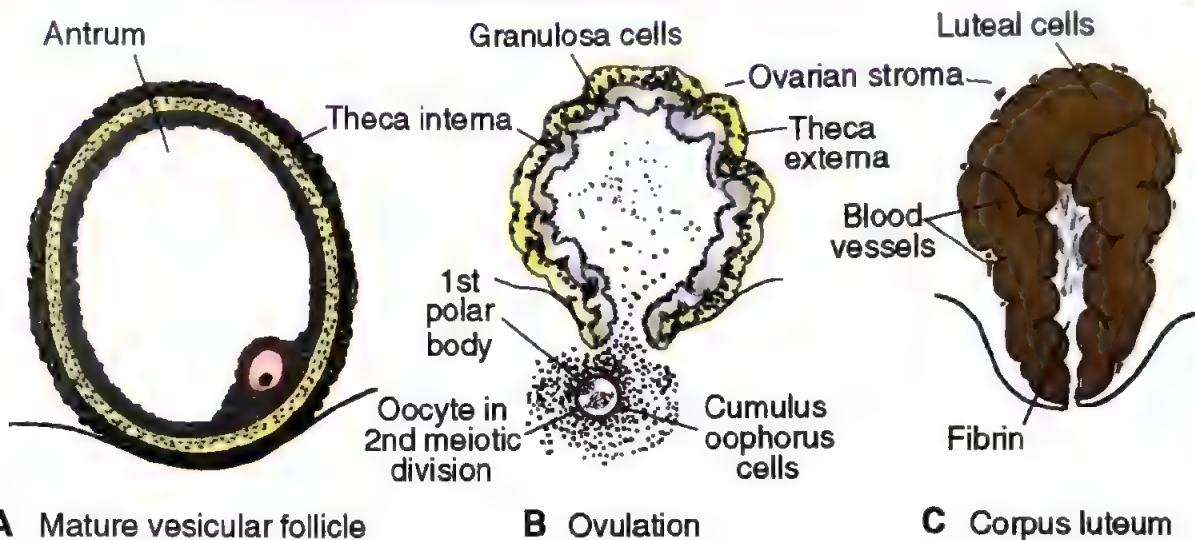
نکات بالینی

تخمک‌گذاری

در طی تخمک‌گذاری، بعضی از زنان درد خفیفی را احساس می‌کنند که به عنوان درد میان‌دوره (middle pain) [برگرفته از لغت آلمانی mittelschmerz] شناخته می‌شود. این درد به طور طبیعی، نزدیک به میانه چرخه قاعدگی اتفاق می‌افتد. همچنین، به طور کلی تخمک‌گذاری با افزایش دمای پایه بدن (basal temperature) همراه است به طوری که می‌توان با پایش دمای بدن، زمان رها سازی اووسیت را تعیین کرد. برخی از زنان، قادر به تخمک‌گذاری نیستند، زیرا غلظت گنادوتروپین‌ها در آنها پایین است. در این موارد، می‌توان با تجویز برخی داروها رها شدن گنادوتروپین‌ها و تخمک‌گذاری را تحریک نمود. هر چند چنین داروهایی مؤثر هستند، ولی اغلب باعث تخمک‌گذاری متعدد می‌شوند. بنابراین احتمال حاملگی‌های چندقلویی در این زنان، ۱۰ برابر بیش از جمعیت عمومی است.

تخمک‌گذاری

در روزهای نزدیک به تخمک‌گذاری، فولیکول وزیکولار تحت تأثیر FSH و LH به سرعت و تا قطر ۲۵ میلی‌متر رشد می‌کند تا تبدیل به فولیکول وزیکولار بالغ (گراف) شود. همزمان با آخرین مرحله تکوین فولیکول وزیکولار، یک افزایش ناگهانی در میزان LH رخ می‌دهد که باعث می‌شود اووسیت اولیه میوز I را تکمیل کرده و فولیکول وارد مرحله وزیکولار بالغ پیش از تخمک‌گذاری شود. میوز II نیز شروع می‌شود، ولی حدود ۳ ساعت قبل از تخمک‌گذاری، اووسیت در متافاز متوقف می‌گردد. در همین حین، سطح تخمدان به طور موضعی شروع به برجسته شدن می‌کند و در رأس آن یک نقطه بدون رگ به نام استیگما (stigma) ظاهر می‌شود. غلظت بالای LH، فعالیت کلاژناز را افزایش می‌دهد که این امر نیز باعث هضم رشته‌های کلاژن احاطه کننده فولیکول می‌شود. همچنین، سطح پروستاگلاندین در پاسخ به افزایش ناگهانی LH، افزایش می‌یابد و باعث انقباض موضعی عضلات دیواره تخمدان می‌گردد. این انقباضات باعث رها شدن اووسیت به همراه سلول‌های گرانولوزای اطراف آن (با منشأ منطقه کومولوس اووفوروس) می‌گردد (تخمک‌گذاری [ovulation]). در طی این عمل



شکل ۳-۳. A. فولیکول وزیکولار بالغ که در سطح تخمدان برآمده شده است. B. تخمک‌گذاری. اووسیت در متافاز میوز II به همراه تعداد زیادی از سلول‌های کومولوس اووفوروس خارج می‌شود. سلول‌های فولیکولی باقی‌مانده در فولیکول روی هم خوابیده و به سلول‌های زرده‌ای تمایز می‌یابند. C. جسم زرد. توجه کنید که اندازه بزرگ جسم زرد ناشی از هیپرتروفی و تجمع چربی در سلول‌های گرانولوزا و سلول‌های تکای داخلی است. حفره باقیمانده فولیکول با فیبرین پر می‌شود.

است که اووسیت احاطه شده توسط سلول‌های گرانولوزا (شکل‌های ۳-۲B و ۳-۴)، به وسیله این حرکات جارویی شکل فیمبریایا و حرکت مژک‌های آسترایی تلیومی لوله رحم به درون لوله رحم منتقل می‌شود. با رسیدن اووسیت به درون لوله رحم، سلول‌های کومولوس، زواید سیتوپلاسمی خود را از ناحیه شفاف بیرون کشیده و تماس خود را با اووسیت قطع می‌کنند.

تا زمانی که اووسیت درون لوله رحم است، به وسیله انقباضات عضلانی دودی شکل (پریستالتیک) لوله و همچنین توسط مژک‌های مخاط لوله رحم، پیش رانده می‌شود. سرعت و میزان این انتقال، توسط وضعیت اندوکراین در حین تخمک‌گذاری و پس از آن، تنظیم می‌گردد. در انسان اووسیت لقاح یافته، حدوداً ۳ تا ۴ روز بعد به لومن رحم می‌رسد.

جسم سفید

اگر لقاح رخ ندهد، جسم زرد حدود ۹ روز پس از تخمک‌گذاری به حداکثر تکوین خود می‌رسد. این جسم به راحتی، به صورت یک برآمدگی زرد در سطح تخمدان قابل تشخیص است. در ادامه جسم زرد به علت تحلیل رفتن سلول‌های لوتئال (لوتئولیزیس [luteolysis]) و تشکیل یک توده از بافت جوشگاه لیفی، کوچک می‌شود تا جسم سفید (corpus albicans) به وجود بیاید. همزمان با آن، تولید پروژسترون کاهش یافته و خونریزی

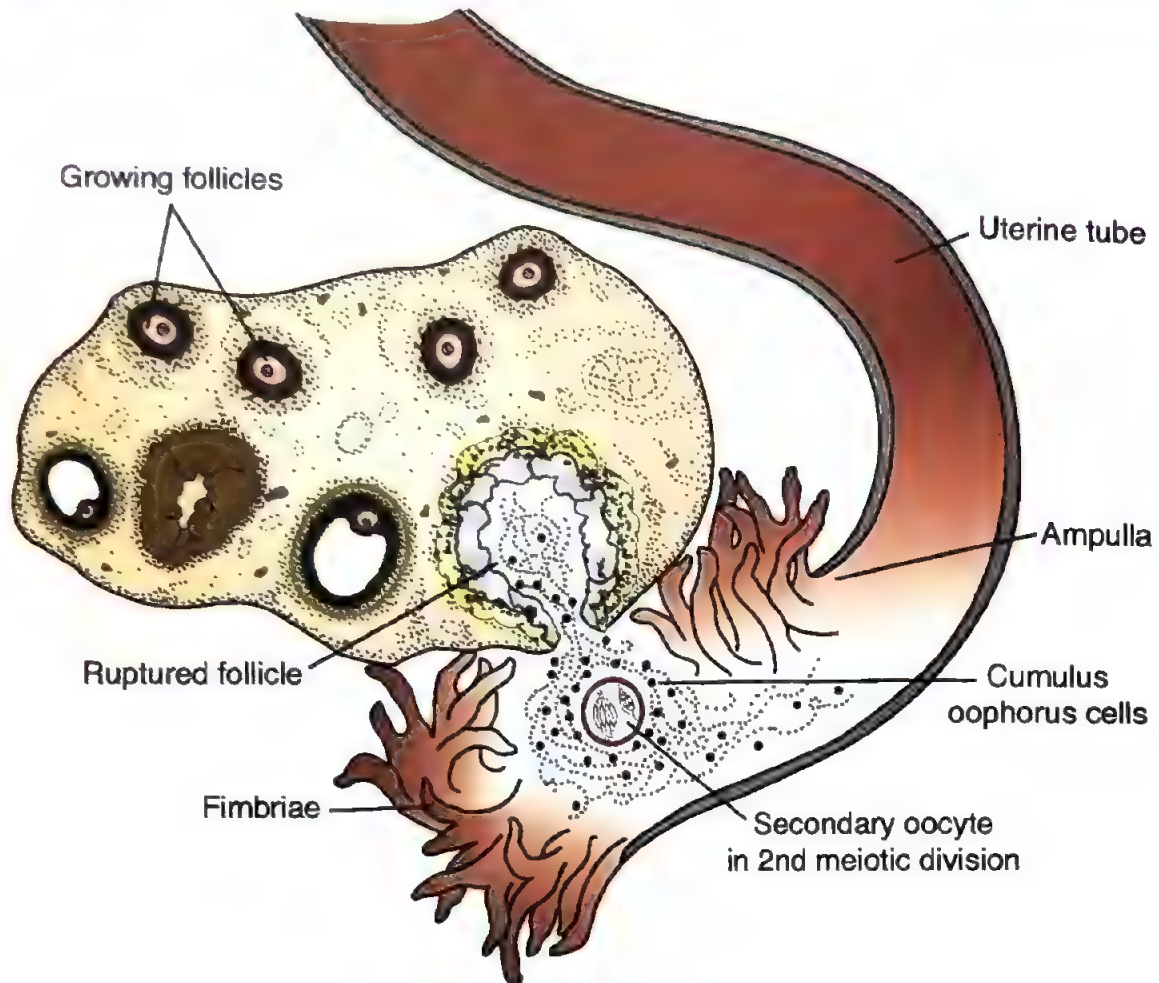
اووسیت در خارج از تخمدان شناور می‌گردد (شکل ۳-۳). سپس برخی از سلول‌های کومولوس اووفوروس، در پیرامون ناحیه شفاف قرار گرفته و تاج شعاعی (corona radiata) را شکل می‌دهند (شکل‌های ۳-۲B تا ۳-۶).

جسم زرد

پس از تخمک‌گذاری، سلول‌های گرانولوزا در دیواره فولیکول پاره شده، باقی می‌مانند و همراه با سلول‌های تکای داخلی، توسط عروق اطراف رگدار می‌شوند. تحت تأثیر LH، این سلول‌ها رنگدانه زردرنگی پیدا کرده و تبدیل به سلول‌های زرده‌ای (lutein cells) می‌شوند که جسم زرد (corpus luteum) را می‌سازند و هورمون پروژسترون (progesterone) را ترشح می‌کنند (شکل ۳-۳C). پروژسترون به همراه هورمون‌های استروژنی باعث ورود مخاط رحم به مرحله پروژسترونی (progestational) یا ترشحي (secretory) می‌شود تا برای لانه‌گزینی رویان آماده گردد.

انتقال اووسیت

بلافاصله قبل از تخمک‌گذاری، فیمبریایا (fimbriae) لوله رحم بر روی سطح تخمدان شروع به حرکات رفت و برگشت کرده و در لوله رحم، انقباضات منظمی آغاز می‌شود. تصور بر این



شکل ۳-۴. ارتباط فیمبریاها و تخمدان. فیمبریاها اووسیت را گرفته و به طرف لوله رحم هدایت می‌کنند.

■ لقاح

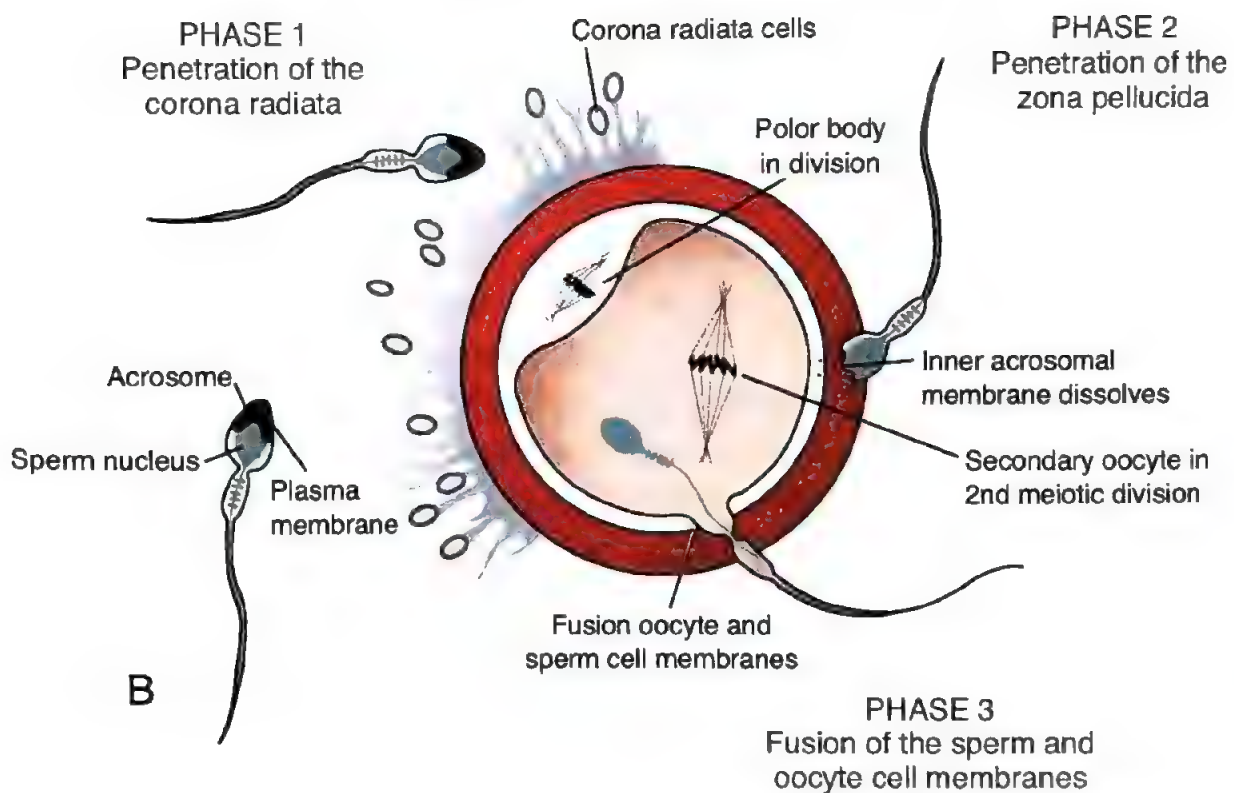
لقاح (fertilization) روندی است که در آن گامت‌های نر و ماده با هم یکی می‌شوند. این عمل در منطقه آمپول (ampullary region) لوله رحم صورت می‌گیرد. این منطقه، پهن‌ترین قسمت لوله بوده و به تخمدان نزدیک است (شکل ۳-۴). اسپرماتوزون‌ها ممکن است در دستگاه تناسلی جنس مؤنث برای چند روز زنده باقی بمانند.

فقط ۱ درصد اسپرم‌هایی که وارد واژن می‌شوند، به سرویکس (گردن رحم) می‌رسند و ممکن است برای ساعات زیادی در آنجا زنده باقی بمانند. حرکت اسپرم از سرویکس به سمت لوله رحم، به وسیله انقباض عضلانی رحم و لوله رحم صورت می‌گیرد. در این جابه‌جایی حرکت رو به جلوی خود اسپرم نقش اندکی دارد. حرکت اسپرم از سرویکس تا لوله رحم می‌تواند سریع (۳۰ دقیقه) یا آهسته (۶ روز) باشد. تحرک اسپرم پس از

قاعدگی تسریع می‌شود. اگر اووسیت بارور شود تحلیل رفتن جسم زرد در اثر حضور هورمون گنادوتروپین جفتی انسان (human chorionic gonadotropin: hCG) نمی‌گیرد. این هورمون از سین‌سیتیوتروفوبلاست (syncytiotrophoblast) رویان در حال تکوین ترشح می‌شود. رشد جسم زرد ادامه یافته و جسم زرد حاملگی (corpus luteum graviditatis) را شکل می‌دهد. تا پایان ماه سوم، این ساختار ممکن است یک‌سوم تا نیمی از حجم کلی تخمدان را اشغال کند. سلول‌های لوتئال (زرده‌ای) زرد رنگ به ترشح پروژسترون تا پایان ماه چهارم ادامه می‌دهند؛ پس از آن، این سلول‌ها به آرامی تحلیل می‌روند، زیرا ترشح پروژسترون توسط جزء تروفوبلاستی جفت (placenta) برای ادامه حاملگی کافی است. برداشتن جسم زرد حاملگی پیش از ماه چهارم، معمولاً منجر به سقط می‌شود.



A



شکل ۵-۳. A. تصویر میکروسکوپ الکترونی نگاره (SEM) اسپرم که به ناحیه شفاف متصل شده است. B. سه مرحله نفوذ به تخمک. در مرحله ۱ اسپرماتوزون‌ها از سد تاج شعاعی می‌گذرند. در مرحله ۲، یک یا تعداد بیشتری اسپرم از ناحیه شفاف عبور می‌کنند. در مرحله ۳، یک اسپرماتوزون از غشای تخمک عبور کرده و غشای پلاسمایی خود را از دست می‌دهد. در این تصاویر، اسپرماتوسیت طبیعی همراه با کلاهک آکروزومی نشان داده شده است.

(کورونا رادیاتا) عبور می‌کند (شکل ۵-۳).

مرحله ۲: نفوذ به ناحیه شفاف

ناحیه شفاف یک سپر گلیکوپروتئینی احاطه کننده اووسیت است که اتصال اسپرم را تسهیل و آن را در سطح اووسیت باقی نگه می‌دارد تا واکنش آکروزومی القاء شود. هم اتصال و هم واکنش آکروزومی، به وسیله یک پروتئین ناحیه شفاف به نام لیگاند ZP3 تنظیم می‌گردد. ترشح آنزیم‌های آکروزومی (آکروزین) این امکان را به اسپرم می‌دهد تا به ناحیه شفاف نفوذ کرده و در تماس با غشاء پلاسمایی اووسیت قرار بگیرد (شکل ۵-۳). نفوذپذیری ناحیه شفاف، هنگامی که سر اسپرم با سطح اووسیت تماس می‌یابد، تغییر می‌کند. این تماس منجر به رهاسدن آنزیم‌های لیزوزومی از گرانول‌های قشری (cortical granules) مستقر در زیر غشاء پلاسمایی اووسیت می‌شود. در عوض، این آنزیم‌ها خصوصیات ناحیه شفاف (واکنش ناحیه شفاف [zona reaction]) را تغییر داده و از نفوذ اسپرم جلوگیری می‌کند. همچنین مناطق گیرنده را بر روی سطح ناحیه شفاف که برای گونه خاصی از اسپرماتوزون‌ها اختصاصی هستند، غیرفعال می‌سازند. اسپرماتوزون‌های دیگری نیز وارد ناحیه شفاف می‌شوند ولی فقط یکی از آنها قادر به نفوذ در اووسیت است (شکل ۶-۳).

مرحله ۳: یکی شدن غشاهای سلولی اووسیت و اسپرم

اتصال ابتدایی اسپرم به اووسیت، تا حدی به وسیله برهم‌کنش اینتگرین‌ها بر روی اووسیت و لیگاندهای آنها [دیس‌اینتگرین‌ها (disintegrins)] بر روی اسپرم صورت می‌گیرد. پس از اتصال، غشاهای پلاسمایی اسپرم و اووسیت یکی می‌شوند (شکل ۵-۳). از آنجایی که غشاء پلاسمایی پوشاننده کلاهیک آکروزومی در طی واکنش آکروزومی ناپدید می‌شود، اتصال حقیقی بین غشای اووسیت و غشای پوشاننده منطقه خلفی سر اسپرم به وجود می‌آید (شکل ۵-۳). در انسان، هم سر و هم دم اسپرماتوزون (اسپرم) وارد سیتوپلاسم اووسیت می‌شود، ولی غشاء پلاسمایی در خارج از سطح اووسیت باقی می‌ماند. به محض ورود اسپرماتوزون به درون اووسیت، اووسیت سه نوع پاسخ نشان می‌دهد:

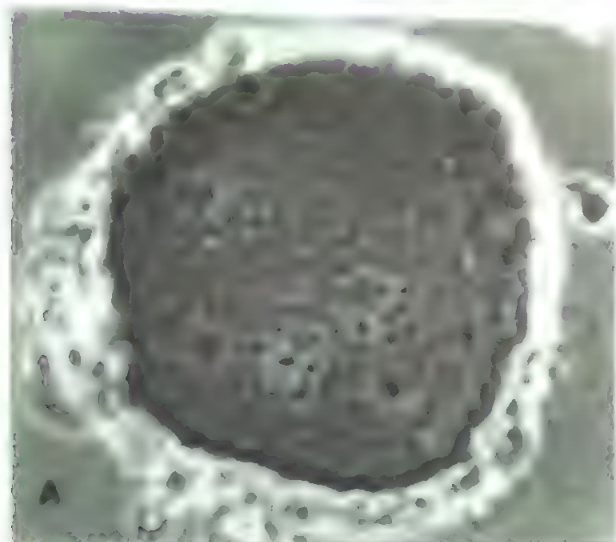
رسیدن به تنگه رحم (isthmus)، کم شده و مهاجرت آن متوقف می‌گردد. در زمان تخمک‌گذاری، مجدداً به علت مواد شیمیایی جذب کننده (chemoattractants) مترشحه از سلول‌های کومولوس احاطه کننده اووسیت، اسپرم متحرک شده و به سمت آمپول، جایی که معمولاً لقاح صورت می‌گیرد، حرکت می‌کند. اسپرماتوزون‌ها (اسپرم‌ها) در ابتدای ورود به دستگاه تناسلی جنس مؤنث، قادر به لقاح نیستند و باید تحت فرآیندهای (۱) توان‌یابی (capacitation) و (۲) واکنش آکروزومی (acrosome reaction) قرار بگیرند تا این توانایی را پیدا کنند. توان‌یابی دوره‌ای از آماده‌شدن در دستگاه تناسلی جنس مؤنث است که در انسان تقریباً ۷ ساعت طول می‌کشد. بنابراین رسیدن سریع اسپرم به محل آمپول یک برتری و حسن محسوب نمی‌شود، زیرا اسپرمی که روند توان‌یابی را کسب نکرده است قادر به بارور کردن تخمک نمی‌باشد. بیشتر این آماده‌سازی که در لوله رحم صورت می‌گیرد، برهم‌کنش‌های اپی‌تلیالی بین اسپرم و سطح مخاطی لوله رحم است. در طی این مدت، پوشش گلیکوپروتئینی و پروتئین‌های پلاسمایی مایع منی از غشاء پلاسمایی ناحیه آکروزومی اسپرماتوزون‌ها، برداشته می‌شوند. فقط اسپرم‌های توانمند شده می‌توانند از سلول‌های تاج شعاعی عبور کرده و واکنش آکروزومی را انجام دهند.

واکنش آکروزومی که پس از اتصال اسپرم به ناحیه شفاف (ZP) صورت می‌گیرد، توسط پروتئین‌های ناحیه شفاف القاء می‌شود. این واکنش در هنگام آزادسازی آنزیم‌های مورد نیاز برای نفوذ به ناحیه شفاف، از جمله مواد شبه آکروزین و شبه تریپسین به اوج خود می‌رسد (شکل ۵-۳).
مراحل لقاح عبارتند از:

- مرحله (۱): نفوذ به تاج شعاعی
- مرحله (۲): نفوذ به ناحیه شفاف
- مرحله (۳): یکی شدن غشاهای سلولی اووسیت و اسپرم

مرحله ۱: نفوذ به تاج شعاعی

از ۲۰۰ الی ۳۰۰ میلیون اسپرماتوزونی که وارد دستگاه تناسلی جنس مؤنث می‌شوند، فقط ۳۰۰ الی ۵۰۰ عدد از آنها به منطقه لقاح می‌رسند و در نهایت فقط یکی از آنها، اووسیت را بارور می‌سازد. تصور بر این است که سایر اسپرم بارور کننده، کمک می‌کنند تا از موانع محافظت کننده از گامت ماده (اووسیت) عبور کند. اسپرم توانمند شده به راحتی از بین سلول‌های تاج شعاعی



تصاویر میکروسکوپی از سلول های مختلف (A و B)

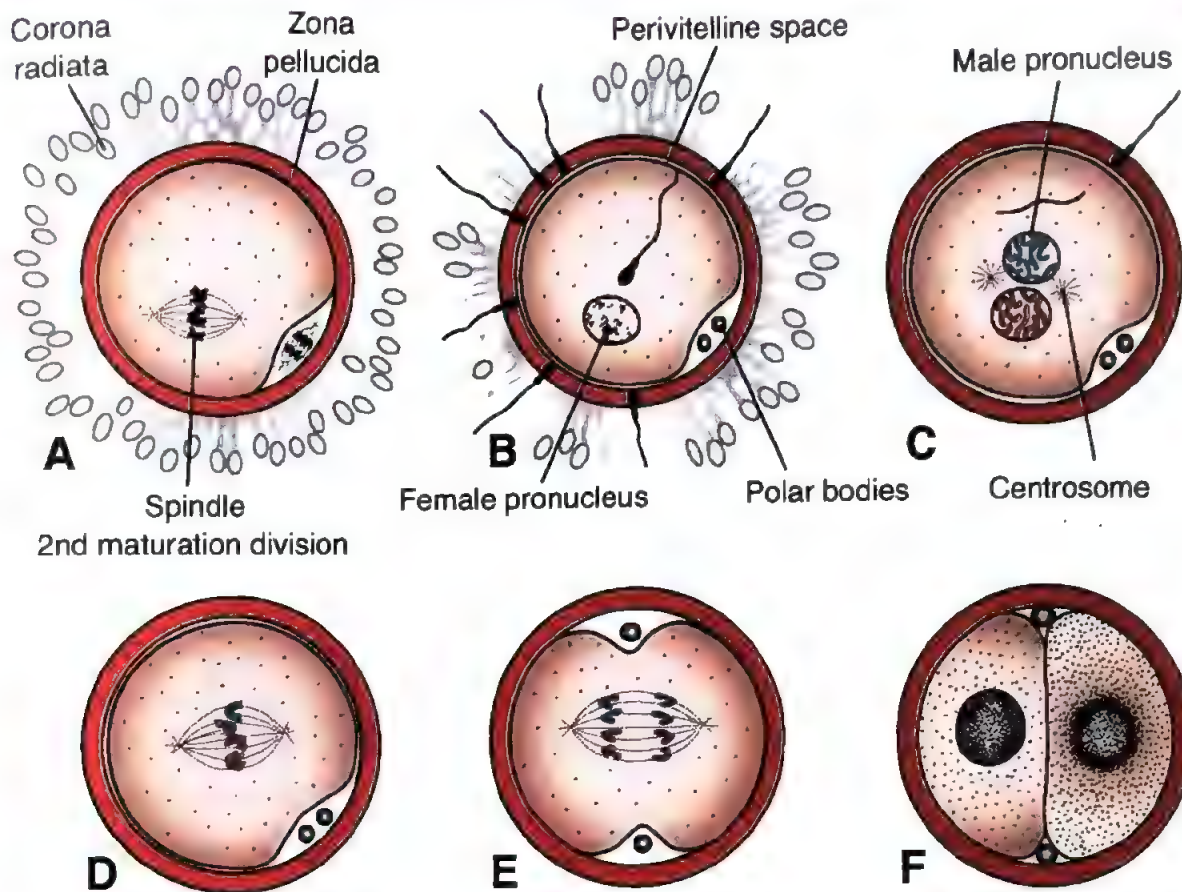
در این مطالعه، سلول های مختلف از بافت های مختلف بدن گرفته شده و در محیط های مختلف کشت داده شدند. در تصویر A، یک سلول با هسته بزرگ و پررنگ دیده می شود. در تصویر B، یک سلول با هسته کوچک تر و پررنگ تر دیده می شود. این تفاوت ها می تواند به دلیل تفاوت های بین سلولی یا تفاوت های بین بافتی باشد.

در ادامه، سلول های مختلف در محیط های مختلف کشت داده شدند. در تصویر A، یک سلول با هسته بزرگ و پررنگ دیده می شود. در تصویر B، یک سلول با هسته کوچک تر و پررنگ تر دیده می شود. این تفاوت ها می تواند به دلیل تفاوت های بین سلولی یا تفاوت های بین بافتی باشد.

نتیجه گیری

در این مطالعه، سلول های مختلف از بافت های مختلف بدن گرفته شده و در محیط های مختلف کشت داده شدند. در تصویر A، یک سلول با هسته بزرگ و پررنگ دیده می شود. در تصویر B، یک سلول با هسته کوچک تر و پررنگ تر دیده می شود. این تفاوت ها می تواند به دلیل تفاوت های بین سلولی یا تفاوت های بین بافتی باشد.

در ادامه، سلول های مختلف در محیط های مختلف کشت داده شدند. در تصویر A، یک سلول با هسته بزرگ و پررنگ دیده می شود. در تصویر B، یک سلول با هسته کوچک تر و پررنگ تر دیده می شود. این تفاوت ها می تواند به دلیل تفاوت های بین سلولی یا تفاوت های بین بافتی باشد.



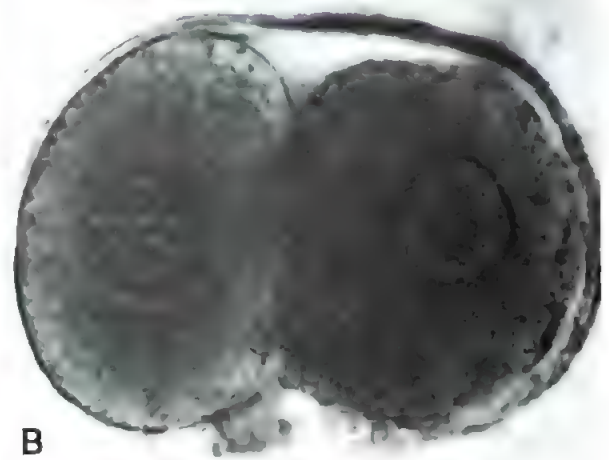
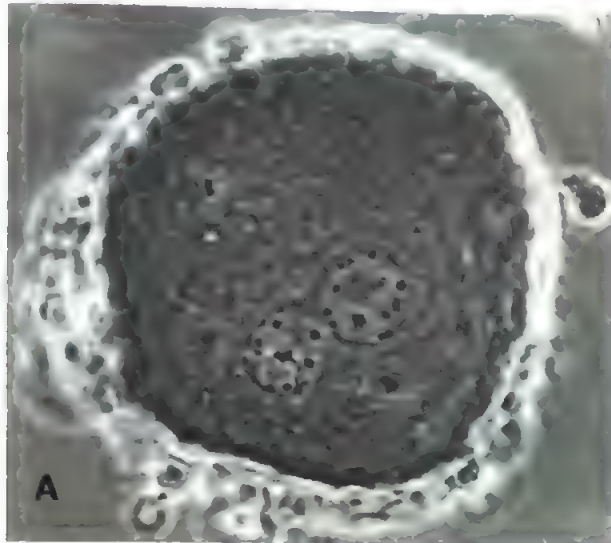
شکل ۳-۶. A. اووسیت بلافاصله بعد از تخمک‌گذاری که دوک تقسیم میوز دوم در آن دیده می‌شود. B. یک اسپرماتوزون وارد اووسیت شده و اووسیت تقسیم دوم میوز خود را به پایان رسانده است. کروموزوم‌های اووسیت در هسته وریکولی یا همان پیش هسته ماده آرایش یافته‌اند. سرهای چندین اسپرم به ناحیه شفاف چسبیده‌اند. C. پیش‌هسته‌های نر و ماده. D, E. کروموزوم‌ها بر روی دوک تقسیم آرایش یافته و به طور طولی شکافته می‌شوند تا کروماتیدها به قطب‌های مخالف بروند. F. مرحله دو سلولی.

۱. واکنش‌های قشری و ناحیه شفاف (cortica and zona reactions) به علت رها شدن گرانول‌های قشری اووسیت که حاوی آنزیم‌های لیزوزومی هستند، (۱) غشاء اووسیت نسبت به ورود سایر اسپرماتوزون‌ها غیرقابل نفوذ می‌شود و (۲) ناحیه شفاف با تغییر ساختار و ترکیب خود، از اتصال و نفوذ اسپرم ممانعت به عمل می‌آورد. این واکنش‌ها از وضعیت چنداسپرمی (polyspermy) [نفوذ بیش از یک اسپرماتوزون به درون اووسیت] جلوگیری می‌کند.

۲. از سرگیری تقسیم میوز دوم: اووسیت تقسیم میوز دوم خود را بلافاصله پس از ورود اسپرماتوزون به اتمام می‌رساند. یکی از سلول‌های دختر که مقدار خیلی کمی سیتوپلاسم دریافت می‌کند، جسم قطبی دوم و سلول دختر دیگر اووسیت نهایی (definitive oocyte) نامیده می‌شوند. کروموزوم‌های اووسیت نهایی (۲۲ کروموزوم به

۳. فعال شدن متابولیک اووسیت: احتمالاً ماده فعال کننده اووسیت توسط اسپرماتوزون منتقل می‌شود. فعال شدن پس از اتصال را می‌توان به عنوان رخداد‌های ابتدایی مولکولی و سلولی مرتبط با روند امبریونیزس (رویان‌زایی) اولیه در نظر گرفت.

در این حین، اسپرماتوزون، حرکت رو به جلوی خود را تا رسیدن به نزدیکی پیش هسته ماده ادامه می‌دهد. هسته اسپرماتوزون متورم شده و پیش‌هسته نر (male pronucleus) را تشکیل می‌دهد (شکل ۳-۶)؛ دم اسپرم نیز جدا شده و از بین می‌رود. از نظر مورفولوژی، پیش هسته‌های نر



شکل ۷-۳-۸. نمای فاز کنتراست مرحله پیش‌هسته‌ای یک اووسیت لقاح یافته انسان با پیش‌هسته‌های نر و ماده. B. مرحله دو سلولی زیگوت انسان.

مادری و ۲۳ کروموزوم پدری (که مضاعف شده‌اند) از محل سانترومر، به طور طولی جدا شده و کروماتیدهای خواهری به سوی قطب‌های مخالف حرکت می‌کنند و هر سلول تخم دارای تعداد طبیعی دیپلوئید از کروموزوم‌ها و DNA می‌گردد (شکل ۳-۶D, E). همزمان با حرکت کروماتیدهای خواهری به سمت قطب‌های مخالف، یک شکاف عمیق در سطح سلول ظاهر می‌شود که به تدریج سیتوپلاسم را به دو قسمت تقسیم می‌کند (شکل‌های ۳-۶F و ۳-۷B).

و ماده غیرقابل افتراق هستند و در نهایت، در تماس نزدیک با یکدیگر قرار گرفته و پوشش‌های هسته‌ای خود را از دست می‌دهند (شکل ۳-۷A). در طی رشد پیش‌هسته‌های نر و ماده (که هر دو هاپلوئید هستند)، DNA هر پیش‌هسته مضاعف (هماندسازی) می‌شود. اگر همانندسازی انجام نگیرد، هر یک از سلول‌های تخم دوسلولی (two-cell zygote) فقط نیمی از مقدار طبیعی DNA را خواهد داشت. بلافاصله پس از سنتز DNA، کروموزوم‌ها بر روی دوک تقسیم سازمان‌دهی شده و برای تقسیم میتوزی طبیعی آماده می‌گردند. ۲۳ کروموزوم

نکات بالینی

روش‌های جلوگیری از بارداری

روش‌های جلوگیری از بارداری (barrier methods of contraception) عبارتند از: (۱) کاندوم برای مردان (از جنس لاتکس) که اغلب حاوی مواد شیمیایی کشنده اسپرم (spermicides) بوده و بر روی آلت تناسلی (penis) کشیده می‌شود و (۲) کاندوم برای زنان که از پلی‌اورتان ساخته شده و در درون واژن قرار می‌گیرد. سایر حائل‌هایی که درون واژن قرار می‌گیرند عبارتند از: دیافراگم، کلاهک گردن رحم (cervical cap) و اسفنج ضد بارداری (contraceptive sponge).

روش‌های هورمونی (hormonal methods) از

روش‌های رایج پیشگیری از بارداری هستند. در این روش‌ها هورمون‌های زنانه استروژن و/یا پروژستین (progestin) تهیه می‌گردند. این هورمون‌ها باعث توقف تخمک‌گذاری (با جلوگیری از رهاسازی FSH و LH از غده هیپوفیز)، تغییر آستر درونی رحم و ضخیم شدن مخاط گردن رحم (که منجر به عبور سخت اسپرم به درون رحم می‌گردد) می‌شود. جلوگیری از بارداری به روش هورمونی با تجویز قرص‌های ضد بارداری، کاشت زیر پوستی (skin patch)، حلقه واژینال (vaginal ring)، تزریق یا ایمپلنت (کاشت) صورت می‌گیرد. دو نوع قرص ضد بارداری وجود دارد: (۱) ترکیب استروژن و آنالوگ پروژسترون به نام

می‌باشد. ناباروری مردان ممکن است نتیجه تعداد ناکافی اسپرم‌ها و/یا تحرک ضعیف آنها باشد. به طور طبیعی، در هر انزال، ۲ الی ۶ میلی‌لیتر مایع منی (سیمن) و حدود ۱۰۰ میلیون اسپرم در هر میلی‌لیتر مایع خارج می‌شود. مردانی با ۲۰ میلیون اسپرم در هر میلی‌لیتر یا ۵۰ میلیون اسپرم در کل انزال، معمولاً بارور هستند. ممکن است ناباروری در زنان به چند علت باشد که از آن جمله می‌توان به انسداد لوله‌های رحم (شایع‌ترین علت آن بیماری التهابی لگن [pelvic inflammatory disease] است)، مخاط ناسازگار (ضداسپرم) گردن رحم، ایمنی به اسپرماتوزون‌ها، عدم تخمک‌گذاری و سایر موارد اشاره کرد.

کلومیفن سیترات (clomiphene citrate) [یا کلومید (clomid)] دارویی است که با افزایش غلظت FSH، باعث تحریک تخمک‌گذاری می‌شود. در ابتدا این دارو در چرخه قاعدگی تجویز می‌شد تا تخمک‌گذاری در زنانی که تخمک‌گذاری ندارند و یا تخمک‌گذاری نامنظمی دارند، صورت گیرد. همچنین این دارو باعث تحریک تکوین تخم برای استفاده در روش‌های لقاح آزمایشگاهی می‌شود.

یک الی دو درصد از تمام حاملگی‌ها در ایالات متحده، با استفاده از فناوری کمک باروری (assisted reproductive technology: ART) رخ می‌دهد. حاملگی با کمک این روش‌ها، با افزایش نارسایی (بارداری کمتر از ۳۷ هفته)، وزن کم هنگام تولد (کمتر از ۲۵۰۰ گرم)، وزن خیلی کم هنگام تولد (کمتر از ۱۵۰۰ گرم) و برخی اختلالات مادرزادی همراه هستند. بخش عمده‌ای از چنین نتایج نامطلوبی به علت افزایش میزان تولدهای چندگانه (دوقلویی، سه‌قلویی و غیره) که در حاملگی‌های صورت گرفته با روش ART شایع هستند، می‌باشند. ولی به هر حال، مطالعات جدید نشان داده‌اند که حتی در بین تولدهای تک‌قلویی با کمک ART نیز افزایش میزان وزن کم در هنگام تولد و نقایص مادرزادی وجود دارد. برخی از رویکردهای مورد استفاده در ART شامل لقاح آزمایشگاهی (IVF) و تزریق داخل سیتوپلاسمی اسپرم (ICSI) می‌باشد.

لقاح آزمایشگاهی (in vitro fertilization: IVF) تخمک انسان و انتقال رویان، روشی متداول بوده که در آزمایشگاه‌های سرتاسر جهان انجام می‌گیرد. رشد فولیکول در تخمدان با تجویز گنادوتروپین‌ها تحریک می‌شود. بلافاصله قبل از تخمک‌گذاری، زمانی که اووسیت در

پروژستین و (۲) فقط متشکل از پروژستین. هر دو نوع قرص‌ها مفید هستند ولی بنا به دلایل متعدد یکی از آنها برای برخی زنان مناسب است.

قرص ضد بارداری مردان نیز تولید و در کارآزمایی‌های بالینی آزمایش شده‌اند. این قرص حاوی یک آندروژن مصنوعی است که از ترشح LH و FSH جلوگیری کرده و یا تولید اسپرم را متوقف می‌کند (در ۷۰ الی ۹۰ درصد مردان) و یا سطح آن را به سطح غیرقابل لقاح کاهش می‌دهد.

دستگاه داخل رحمی (intrauterine device: IUD) یک وسیله کوچک T شکل است. دو نوع IUD وجود دارد: هورمونی و مسی. نوع هورمونی با رهاسازی پروژستین باعث ضخیم شدن مخاط گردن رحم می‌شود. ضخیم‌شدگی مخاط گردن مانع ورود اسپرم به رحم می‌شود. همچنین با این وسیله ممکن است فعالیت اسپرم‌ها و میزان زنده بودن هم اسپرم و هم اووسیت‌ها کاهش یابد. همچنین دستگاه داخل رحمی مسی با رهاسازی مس به درون رحم، مانع لقاح یا اتصال تخم لقاح یافته به جدار رحم می‌شود. همچنین مس از ورود اسپرم به لوله رحمی جلوگیری می‌کند.

قرص‌های ضد بارداری اورژانسی (emergency contraceptive pills: ECPs) اگر ۱۲۰ ساعت بعد از مقاربت جنسی استفاده شوند، منجر به عدم باروری می‌گردد. ممکن است این قرص‌ها به صورت دوز بالای پروژستین تنها و یا به عنوان اقدام بعدی (Plan B) به صورت ترکیبی با استروژن تجویز شود. انواع دیگر ECPs یعنی میفپریستون (mifepristone [RU-486]) و اولیپریتال استات (ulipristal acetate [ella])، به عنوان داروهای ضد هورمونی عمل می‌کنند. میفپریستون اگر بعد از لانه‌گزینی مصرف شود، باعث سقط جنین نیز می‌شود.

عقیم‌سازی (sterilization) نوع دیگری از روش‌های جلوگیری از بارداری است. این روش در مردان وازکتومی (vasectomy) است. در وازکتومی مجرای دفران (لوله انتقال دهنده اسپرم‌ها از بیضه تا پنیس) مسدود می‌شود تا اسپرم‌ها وارد مایع منی نگردند. روش عقیم‌سازی در زنان بستن یا مسدود کردن لوله‌های رحم است. این روش‌ها هم برای مردان و هم برای زنان در برخی موارد قابل برگشت هستند.

ناباروری

ناباروری (infertility) مشکل ۱۴ تا ۱۵ درصد زوج‌ها

جمع‌آوری و بارور شده و در رحم قرار می‌گیرند. این کار گاهی اوقات باعث چندقلوایی می‌شود.

شیوع چندقلوایی به سن مادر (با بروز بالاتر در زنان جوان‌تر) و تعداد جنین‌های منتقل شده بستگی دارد. شانس چندقلوایی در زنان ۲۹-۲۰ ساله و با سه جنین منتقل شده، ۴۶ درصد است. چندقلوایی مناسب نیست زیرا با میزان بالای مرگ و میر همراه است.

در ناباروری مردانه شدید که در آن در هر انزال تعداد بسیار کمی اسپرم زنده بوده (الیگوزواسپرمی [oligozoospermia]) یا حتی هیچ اسپرم زنده‌ای ندارد (آزواسپرمی [azoospermia])، می‌توان با استفاده از روش تزریق داخل سیتوپلاسمی اسپرم (ICSI)، بر این مشکل غلبه کرد. در این روش، یک اسپرم منفرد که ممکن است از هر نقطه دستگاه تولید مثلی نر به دست آید، درون سیتوپلاسم اووسیت، جهت بارورسازی آن تزریق می‌گردد. این رویکرد، یک روش جایگزین به جای استفاده از اهدای اسپرم در روش IVF برای زوج‌ها می‌باشد. این روش میزان تولد نوزادانی با حذف‌شدگی کروموزوم Y را بالا می‌برد و به نظر می‌رسد با شیوع بالاتر نقایص مادرزادی در مقایسه با روش‌های IVF استاندارد، همراه باشد.

مراحل پایانی تقسیم میوزی اول است، اووسیت‌ها توسط عمل لاپاروسکوپی (laparoscopy) و به وسیله یک دستگاه مک‌کنده (aspirator) از فولیکول‌های تخمدان خارج می‌گردند. اووسیت در یک محیط کشت ساده قرار داده شده و بلافاصله اسپرم به آن اضافه می‌شود. البته می‌توان اسپرم منفرد را به درون سیتوپلاسم اووسیت تزریق کرد تا لقاح صورت گیرد. این روش، تزریق داخل سیتوپلاسمی اسپرم (intracytoplasmic sperm injection: ICSI) نام دارد و در موارد ناباروری به علت مردانه استفاده می‌شود. در هر دو روش اووسیت‌های بارور شده تا مرحله هشت سلولی پایش شده و سپس برای رشد تا زمان پایان حاملگی، درون رحم قرار می‌گیرند.

میزان موفقیت IVF به سن مادر بستگی دارد. اگر سن مادر کمتر از ۳۵ سال باشد، تقریباً ۳۰ درصد زوج‌ها پس از یک بار اقدام به IVF بارور می‌شوند. در سنین ۳۵ الی ۳۷ سالگی این میزان به ۲۵ درصد و در ۳۸ الی ۴۰ سالگی به ۱۷ درصد و در سنین بالاتر از ۴۰ سال به کمتر از ۵ درصد کاهش می‌یابد. علاوه بر این، میزان پایین موفقیت این روش با میزان بالاتر ناهنجاری‌های مادرزادی همراه است. به منظور افزایش شانس بارداری موفق، چهار یا پنج اووسیت

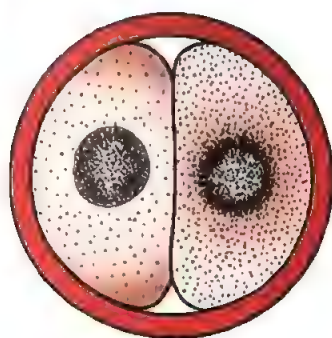
نتایج اصلی لقاح عبارتند از:

- **بازیابی تعداد دیپلوئید کروموزوم‌ها:** نیمی از مادر و نیمی از پدر. بدین وسیله، سلول تخم حاوی ترکیب جدیدی از کروموزوم‌ها و متفاوت از هر دو والد می‌شود.
- **تعیین جنسیت فرد جدید:** اسپرم حامل کروموزوم X، مولد رویان ماده (XX) و اسپرم حامل کروموزوم Y، مولد رویان نر (XY) می‌شود. بدین ترتیب، جنسیت کروموزومی رویان در هنگام لقاح تعیین می‌گردد.
- **شروع تسهیم (cleavage):** بدون لقاح، معمولاً اووسیت ۲۴ ساعت پس از تخمک‌گذاری از بین می‌رود.

■ تسهیم

افزایش یابد. این سلول‌ها، که با هر تقسیم تسهیمی (cleavage) کوچک‌تر می‌گردند، تحت عنوان بلاستومر (blastomer) شناخته می‌شوند (شکل ۸-۳). تا مرحله هشت سلولی، سلول‌ها یک مجموعه منظم سست را تشکیل می‌دهند (شکل ۹A-۳). ولی پس از تسهیم سوم، تماس بلاستومرها با یکدیگر افزایش یافته و یک توبی فشرده از سلول‌ها که توسط اتصالات محکم (tight junctions) به یکدیگر چسبیده‌اند، تشکیل می‌شود (شکل ۹B-۳). این روند که فشرده‌سازی (compaction) نام دارد، سلول‌های درونی را که به طور گسترده‌ای به وسیله اتصالات سوراخ‌دار (gap junctions) با یکدیگر ارتباط دارند، از سلول‌های بیرونی تفکیک می‌کند. حدود ۳ روز پس از لقاح، سلول‌های رویان فشرده شده، مجدداً تقسیم می‌شوند تا مورولای [morula (توت: mulberry)] ۱۶ سلولی را ایجاد کنند. سلول‌های درونی مورولا، توده سلولی درونی (inner cell mass) و سلول‌های اطراف آنها، توده سلولی بیرونی (outer cell mass) را به وجود می‌آورند. توده

به محض اینکه سلول تخم به مرحله دو سلولی رسید، متحمل یک سری تقسیمات میتوزی بیشتری می‌شود تا تعداد سلول‌ها



Two-cell stage

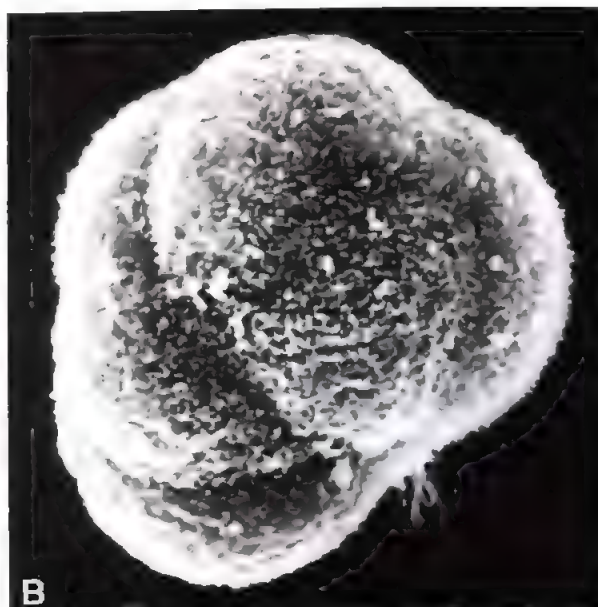


Four-cell stage



Morula

شکل ۸-۳. تکوین زیگوت از مرحله دو سلولی تا انتهای مرحله مورولا. مرحله دو سلولی تقریباً ۳۰ ساعت، مرحله ۴ سلولی تقریباً ۴۰ ساعت، مرحله ۱۶-۱۲ سلولی تقریباً ۳ روز و مرحله مورولا تقریباً ۴ روز بعد از لقاح ایجاد می‌گردد. در این مدت، بلاستومرها توسط ناحیه شفاف پوشیده شده‌اند. این ناحیه در پایان روز چهارم ناپدید می‌شود.



شکل ۹-۳. میکروگراف‌های میکروسکوپ الکترونی نگاره (SEM) از رویان هشت سلولی غیرفشرده شده (A) و فشرده شده (B) موش. در مرحله غیرفشرده شده، حدود هر بلاستومر مشخص است، در حالی که بعد از فشرده شدن، تماس‌های سلول به سلول به حداکثر حالت ممکن رسیده و حدود سلولی نامشخص می‌شود.

سلولی درونی به بافت‌های رویان اصلی (embryo proper) تبدیل می‌شود و توده سلولی بیرونی، تروفوبلاست (trophoblast) را که بعداً در تشکیل جفت (placenta) شرکت می‌کند، خواهد ساخت.

سلولی درونی می‌کند. به تدریج، فضاهای بین سلولی به یکدیگر پیوسته و در نهایت یک حفره منفرد به نام بلاستوسل (blastocoele) تشکیل می‌گردد (شکل A,B ۱۰-۳). در این هنگام، رویان، بلاستوسیست (blastocyst) نامیده می‌شود. سلول‌های توده سلولی درونی که در این زمان امبریوبلاست (embryoblast) نامیده می‌شوند، در یک قطب بوده و سلول‌های توده سلول بیرونی یا تروفوبلاست (trophoblast) پهن شده و دیواره اپی‌تلیومی بلاستوسیست را تشکیل می‌دهند (شکل A,B ۱۰-۳). ناحیه شفاف ناپدید شده و

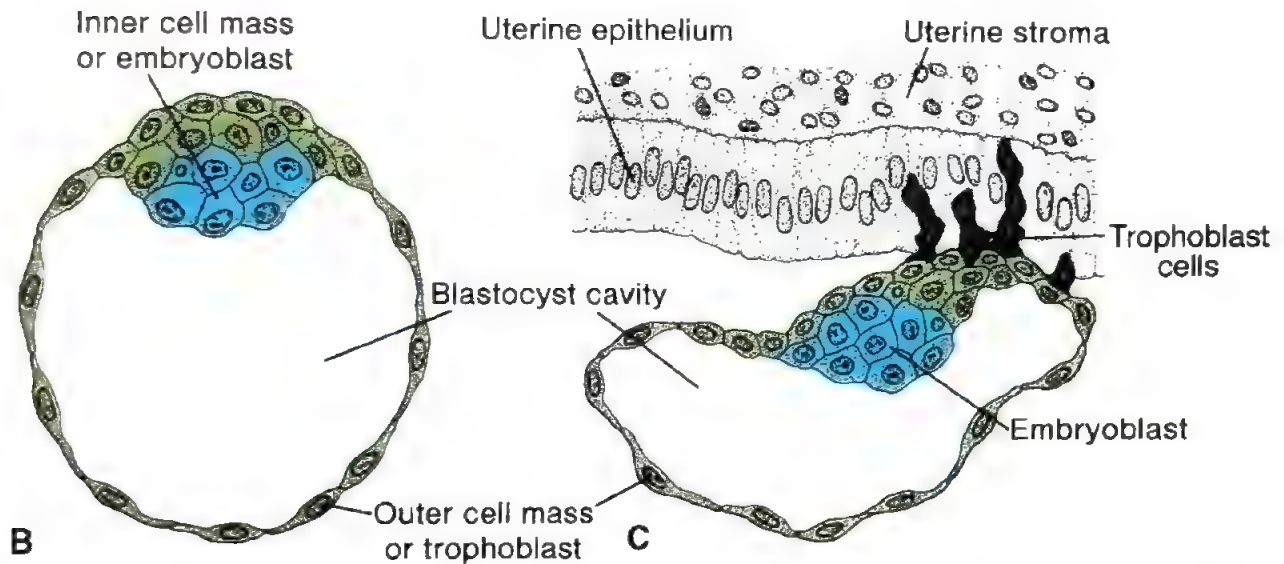
تبدیل می‌شود و توده سلولی بیرونی، تروفوبلاست (trophoblast) را که بعداً در تشکیل جفت (placenta) شرکت می‌کند، خواهد ساخت.

■ تشکیل بلاستوسیست

تقریباً زمانی که مورولا وارد حفره رحم می‌شود، مایعی شروع به نفوذ از طریق ناحیه شفاف به درون فضاهای بین سلولی توده



A



شکل ۱۰-۳. A. مقطع بلاستوسیست ۱۰۷ سلولی انسان که در آن توده سلولی درونی و سلول‌های تروفوبلاست نشان داده شده است. B. تصویر شماتیک یک بلاستوسیست تقریباً ۴/۵ روزه انسان که از حفره رحم برداشته شده است. آبی: توده سلولی درونی یا امبریوبلاست، سبز: تروفوبلاست. C. تصویر شماتیک یک بلاستوسیست در روز ششم تکوین که سلول‌های تروفوبلاست را در قطب رویانی بلاستوسیست در حال نفوذ به مخاط رحم نشان می‌دهد. بلاستوسیست انسان در روز ششم تکوین شروع به نفوذ به مخاط رحم می‌کند.

روی سلول‌های تروفوبلاست و گیرنده‌های کربوهیدراتی آن که بر روی اپی‌تلیوم رحم قرار دارند، اتصال اولیه بلاستوسیست به رحم را وساطت می‌کنند. سلکتین‌ها پروتئین‌های متصل شونده به کربوهیدرات‌ها هستند که در برهم‌کنش بین گلبول‌های سفید خون (لکوسیت‌ها) و سلول‌های اندوتلیومی رگ‌ها

امکان آغاز لانه‌گزینی (implantation) را فراهم می‌سازد. در انسان، سلول‌های تروفوبلاستی که بر روی قطب امبریوبلاست هستند، در حدود روز ششم شروع به نفوذ در بین سلول‌های اپی‌تلیومی مخاط رحم می‌کنند (شکل C ۱۰-۳). مطالعات جدید نشان داده‌اند که ال - سلکتین (L-selectin) قرار گرفته بر

نکات بالینی

سلول‌های بنیادی رویانی

سلول‌های بنیادی رویانی (embryonic stem cells: ESCs) از توده سلولی درونی رویان مشتق می‌شوند. از آنجایی که این سلول‌ها پرتوان (pluripotent) بوده و به طور بالقوه می‌توانند هر نوع سلول یا بافتی را ایجاد کنند، بنابراین توانایی درمان بیماری‌های متفاوتی از جمله دیابت، بیماری‌های آلزایمر و پارکینسون، کم‌خونی‌ها، صدمات نخاع و سایر بیماری‌ها را دارند. استفاده از مدل‌های حیوانی در تحقیقات سلولی‌های بنیادی، امیدوارکننده بوده است. برای مثال سلول‌های بنیادی رویانی موش در محیط کشت، قابل‌القاء به سلول‌های ترشح‌کننده انسولین، سلول‌های بنیادی عضلانی و عصبی و سلول‌های گلیا (glial cells) هستند. در تمام حیوانات، سلول‌های ES برای کم‌کردن علائم بیماری پارکینسون و بهبود توانایی حرکتی موش‌های صحرایی با صدمات نخاعی به کار گرفته شده‌اند.

سلول‌های ES پس از لقاح درون آزمایشگاهی (IVF) از رویان به دست می‌آید. به این روش شبیه‌سازی تولیدمثلی (reproductive cloning) می‌گویند. اشکال این روش این است که ممکن است سلول‌ها باعث پس‌زدن ایمنی (immune rejection) شوند. زیرا احتمال دارد از نظر ژنتیکی مشابه دریافت‌کننده‌ها نباشند. ولی می‌توان سلول‌ها را طوری تغییر داد تا بر این مشکل فائق آیند. مشکل دیگر با این روش ملاحظات اخلاقی است، زیرا سلول‌ها از رویان‌های لقاح یافته زنده مشتق شده‌اند.

همچنان که تحقیقات سلول‌های بنیادی پیش می‌روند، پیشرفت‌های علمی، سلول‌های سازگارتری از نظر ژنتیکی ایجاد کرده‌اند. بنابراین رویکردهای موجود کمتر مورد اختلاف خواهند بود. اخیراً روش‌هایی ابداع شده‌اند که در آنها هسته از سلول‌های فرد بالغ (به عنوان مثال پوست) استخراج شده و به درون اووسیت بدون هسته تزریق می‌شوند. این عمل را شبیه‌سازی درمانی (therapeutic cloning) یا انتقال هسته پیکری (somatic nuclear transfer) می‌نامند. پس از این کار، اووسیت‌ها تحریک می‌شوند تا به بلاستوسیست‌ها تمایز یافته و سلول‌های بنیادی رویانی (ESCs) به دست آیند. از آنجایی که سلول‌ها از میزبان گرفته شده‌اند، از نظر ژنتیکی سازگار هستند و چون بارورسازی صورت نگرفته است، اختلاف نظر

کمتری در مورد این روش وجود دارد.

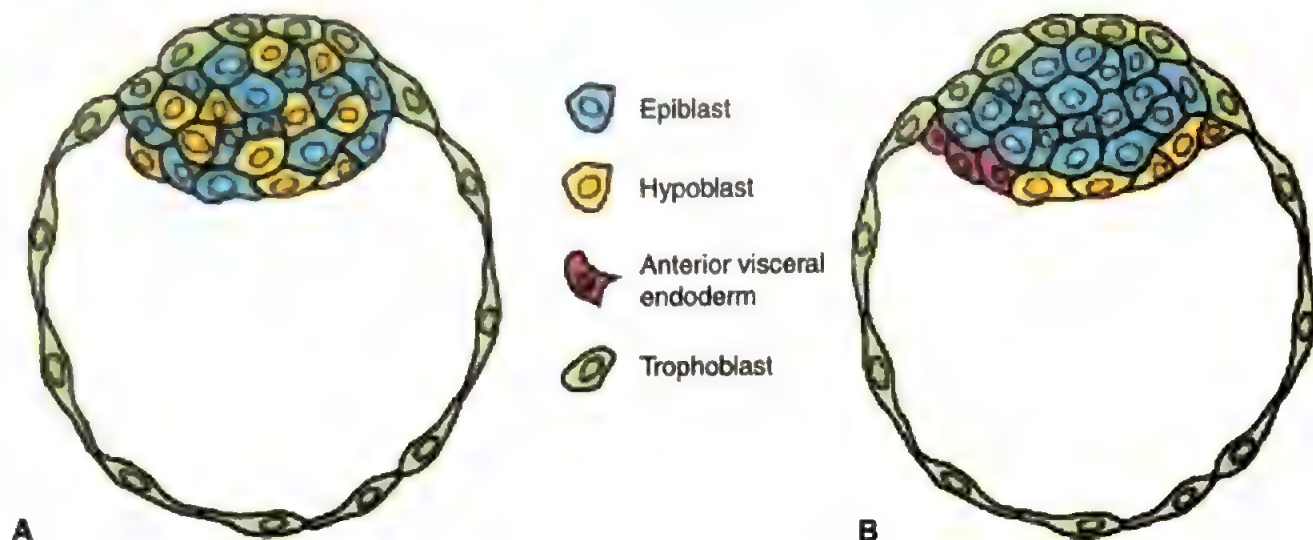
سلول‌های بنیادی بالغ

بافت‌های بالغ حاوی سلول‌های بنیادی هستند که ممکن است در درمان بیماری‌ها ارزشمند باشند. توانایی این سلول‌ها در به وجود آوردن انواع مختلف سلول‌ها محدود بوده و چند توان (multipotent) (نه همه توان) هستند. البته دانشمندان در حال کشف روش‌هایی برای فائق آمدن بر این محدودیت هستند. سلول‌های بنیادی بالغ جدا شده از مغز موش صحرایی در درمان بیماری پارکینسون موش‌های صحرایی استفاده شده که نتایج خوبی نیز به دنبال داشته است. معایب این روش عبارتند از: سرعت پایین تقسیم سلولی که جزء خصوصیات این سلول‌ها می‌باشد و نیز کمیاب بودن آنها که جداسازی تعداد کافی از این سلول‌ها را جهت انجام آزمایش مشکل می‌سازد.

تخم‌های غیرطبیعی

تعداد دقیق تخم‌های غیرطبیعی (abnormal zygotes) شکل گرفته نامشخص هستند، زیرا معمولاً ۲ الی ۳ هفته پس از لقاح از بین می‌روند. یعنی تخم‌ها قبل از اینکه فرد متوجه حاملگی خود بشود و آنها را تشخیص دهد از بین می‌روند. طبق تخمین‌های موجود ۵۰ درصد حاملگی‌ها، به طور خودبه‌خودی سقط می‌شوند که دلیل نیمی از آنها ناهنجاری‌های کروموزومی می‌باشد. این سقط‌ها، روش‌های طبیعی در پایش و غربالگری رویان‌ها از نظر وجود نواقص محسوب می‌شوند و میزان بروز ناهنجاری‌های مادرزادی را کاهش می‌دهند. بدون این پدیده، حدود ۱۲ درصد (به جای ۲ الی ۳ درصد) از نوزادان مبتلا به نواقص مادرزادی خواهند شد.

با استفاده از دو روش IVF و واکنش زنجیره‌ای پلی‌مرز (polymerase chain reaction: PCR)، غربالگری مولکولی رویان‌ها از نظر نواقص ژنتیکی، قابل انجام است. بلاستومرهای منفردی را می‌توان از رویان‌ها در مراحل اولیه گرفت و DNA آنها را جهت بررسی، چند برابر نمود. به دلیل اینکه پروژه ژنوم انسانی، اطلاعات توالی ژنی بیشتری را در اختیار دانشمندان گذاشته است و به دلیل اینکه ژن‌های خاصی به سندرم‌های مختلفی مرتبط هستند، بنابراین در آینده چنین روش‌هایی معمول‌تر خواهند شد.

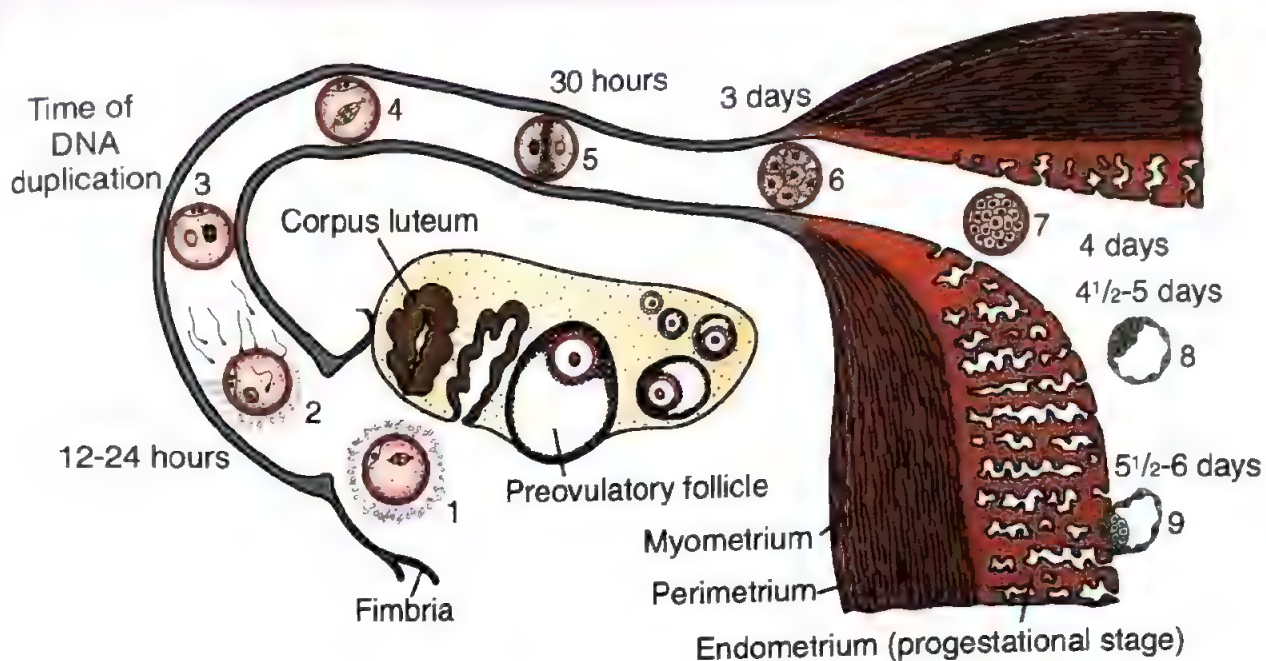


شکل ۱۱-۳A. در اوایل مرحله بلاستوسیست، سلول‌های تخصص یافته شده و سلول‌های اپی‌بلاست و هایپوبلاست را به وجود می‌آورند. این سلول‌ها در امبریوبلاست پراکنده هستند. B. در نزدیکی زمان لانه‌گزینی (روزهای ۵/۵ تا ۶)، سلول‌های هایپوبلاست حرکت کرده و یک لایه در ناحیه شکمی اپی‌بلاست و مجاور به حفره بلاستوسیست می‌سازند. علاوه بر این، برخی سلول‌ها در هایپوبلاست، اندودرم احشایی قدامی (AVE) را می‌سازند. سلول‌های AVE مهاجرت کرده و انتهای سری آینده رویان را به وجود می‌آورند. در انتهای سری، این سلول‌ها پیام‌هایی می‌فرستند تا سلول‌های اپی‌بلاست ساختارهای سری را بسازند. توجه کنید که تشکیل و جایگاه قرارگیری هایپوبلاست و AVE، به ترتیب محورهای رویانی پشتی-شکمی و سری-دمی را تعیین می‌کنند.

■ اپی‌بلاست، هایپوبلاست و تشکیل محور

تحت تأثیر عوامل رشد فیبروبلاست (FGFs) در اوایل مرحله بلاستوسیست، سلول‌های امبریوبلاست به سلول‌های اپی‌بلاست (epiblast) و هایپوبلاست (hypoblast) تمایز می‌یابند (شکل ۱۱A-۳). در ابتدا، این سلول‌ها در امبریوبلاست پراکنده هستند، اما در نزدیکی زمان لانه‌گزینی، این سلول‌ها براساس ویژگی‌های خاص خود به صورت یک لایه از سلول‌های اپی‌بلاست پشتی و سلول‌های هایپوبلاست شکمی (مجاور حفره بلاستوسیست یا بلاستوسل؛ شکل ۱۱B-۳) آرایش می‌یابند. بنابراین یک قطبیت پشتی-شکمی (dorsal-ventral polarity) در رویان به وجود می‌آید. علاوه بر آن، برخی از سلول‌های هایپوبلاست، اختصاصی شده و اندودرم احشایی قدامی (anterior visceral endoderm: AVE) را می‌سازند. این سلول‌ها مهاجرت کرده و در آینده انتهای سری رویان را به وجود می‌آورند (شکل ۱۱B-۳). سلول‌های AVE تحت عنوان اندودرم، طبقه‌بندی شده (به طوری که کل هایپوبلاست نیز اندودرم در نظر گرفته می‌شود) و

دخیل هستند و باعث به‌دام‌انداختن لکوسیت‌های خون در حال جریان می‌شوند. یک مکانیسم مشابه برای به‌دام‌انداختن بلاستوسیست در حفره رحم به وسیله اپی‌تلیوم یا مخاط رحم مطرح شده است. پس از به‌دام‌افتادن توسط سلکتین‌ها، اتصال و نفوذ بیشتر تروفوبلاست به کمک اینتگرین‌های بیان شده توسط تروفوبلاست و مولکول‌های لامینین و فیبرونکتین ماتریکس خارج سلولی صورت می‌گیرد. گیرنده‌های اینتگرین برای لامینین، اتصال را پیش می‌برد، در حالی که گیرنده‌های اینتگرین برای فیبرونکتین، مهاجرت را تحریک می‌کنند. همچنین این مولکول‌ها از طریق مسیرهای انتقال و هدایت پیام برای تنظیم تمایز تروفوبلاست، با یکدیگر تعامل دارند. بنابراین لانه‌گزینی نتیجه یک رابطه متقابل بین تروفوبلاست و اندومتر رحم است. بدین ترتیب تا انتهای هفته اول تکوین، سلول تخم انسانی (human zygote) از مراحل مورولا و بلاستوسیست عبور کرده و لانه‌گزینی در مخاط رحم را آغاز کرده است.



شکل ۱۲-۳. وقایع هفته اول تکوین انسان. (۱) اووسیت بلافاصله بعد از تخمک‌گذاری؛ (۲) لقاح تقریباً ۱۲-۲۴ ساعت پس از تخمک‌گذاری؛ (۳) مرحله پیش هسته‌های مذکر و مؤنث؛ (۴) دوک اولین تقسیم میتوز؛ (۵) مرحله دو سلولی (تقریباً در ساعت ۳۰)؛ (۶) مورولای حاوی ۱۶-۱۲ بلاستومر (تقریباً در روز ۳)؛ (۷) مرحله مورولای پیشرفته که به لوله رحم می‌رسد (تقریباً در روز ۴)؛ (۸) مرحله بلاستوسیست اولیه (تقریباً در روز ۴/۵؛ ناحیه شفاف ناپدید شده است)؛ (۹) ابتدای مرحله لانه‌گزینی (بلاستوسیست تقریباً در روز ۶). در تخمدان مراحل تغییر شکل بین یک فولیکول اولیه و یک فولیکول پیش از تخمک‌گذاری و جسم زرد دیده می‌شود. اندومتر رحم در مرحله پروژسترونی نشان داده شده است.

۵۰ سالگی)، اندومتر در چرخه‌های حدوداً ۲۸ روزه و تحت کنترل هورمونی تخمدان، دچار تغییراتی می‌شود. طی این چرخه‌های قاعدگی، اندومتر رحم از سه مرحله عبور می‌کند:

۱. مرحله فولیکولی (follicular) یا مرحله تکثیری (proliferative)
۲. مرحله ترشحي (secretory) یا مرحله پروژسترونی (progestational)
۳. مرحله خونریزی یا مرحله قاعدگی (menstrual phase) (شکل‌های ۱۳-۳ و ۱۴-۳).

مرحله تکثیری در پایان مرحله قاعدگی شروع شده و تحت تأثیر استروژن است و همزمان با رشد فولیکول‌های تخمدانی می‌باشد. مرحله ترشحي حدود ۲ الی ۳ روز پس از تخمک‌گذاری، در پاسخ به پروژسترون تولید شده توسط جسم زرد شروع می‌شود. اگر لقاح صورت نگیرد، ریزش اندومتر (لایه‌های متراکم و اسفنجی) نشانگر آغاز مرحله قاعدگی (خونریزی) می‌باشد. اگر لقاح اتفاق بیفتد، اندومتر به لانه‌گزینی

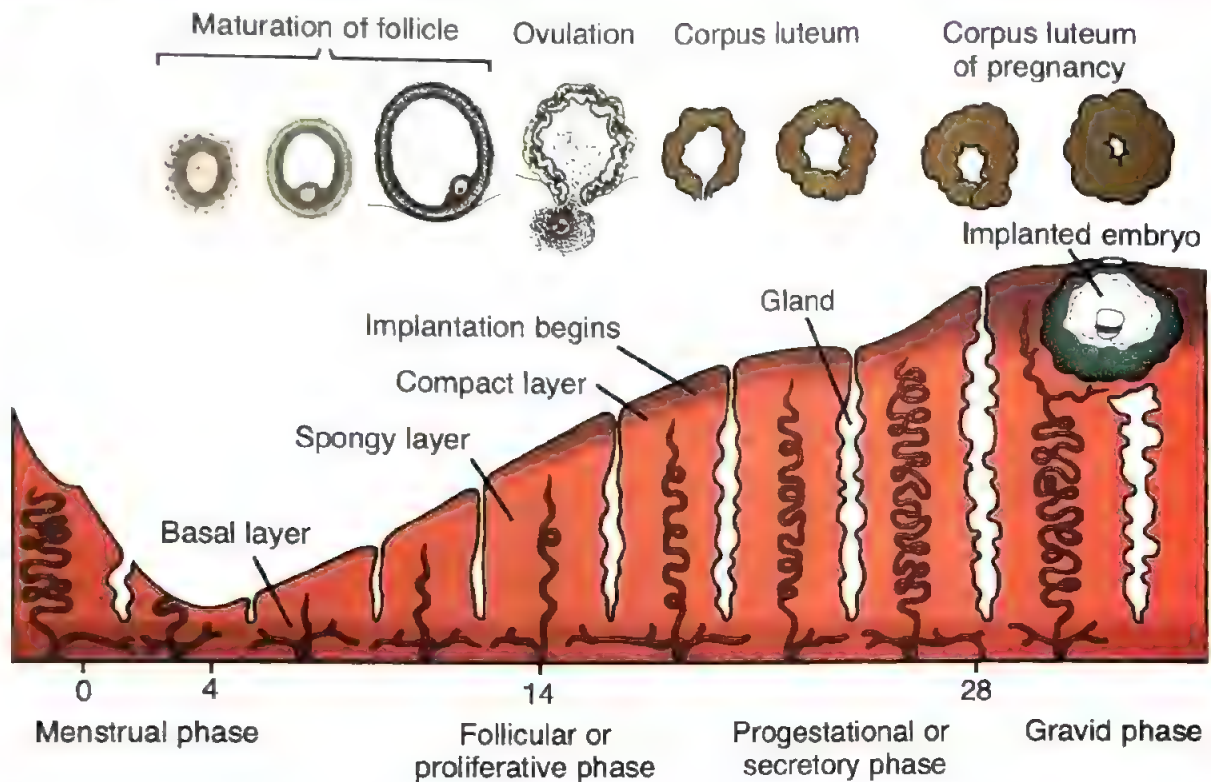
مسئول ترشح آنتاگونیست‌های نودال (nodal) شامل cerberus و lefty-1 می‌باشند. این آنتاگونیست‌ها بر روی سلول‌های اپی‌بلاست مجاور عمل کرده و انتهای سری رویان را تعیین می‌کنند. در غیاب این مهارکننده‌ها، نودال (nodal) شیار ابتدایی (primitive streak) را در انتهای دمی رویان ایجاد می‌کند. در پی این حوادث، محور رویانی سری-دمی (cranial-caudal embryonic axis) در زمان لانه‌گزینی (روزهای ۵/۵ تا ۶) تعیین می‌شود.

■ رحم در زمان لانه‌گزینی

دیواره رحم متشکل از سه لایه است:

۱. اندومتر (endometrium): مخاط آسترکننده درون جدار
۲. میومتر (myometrium): لایه‌ای ضخیم از عضله صاف
۳. پریمتر (perimetrium): پوشش صفاقی که جدار رحم را از سمت خارج می‌پوشاند (شکل ۱۲-۳).

از زمان بلوغ (۱۱ الی ۱۳ سالگی) تا هنگام یائسگی (۴۵ الی



شکل ۱۳-۳. تغییرات مخاط رحم مرتبط با آنچه در تخمدان رخ می‌دهد. لانه‌گزینی بلاستوسیست باعث رشد جسم زرد بارداری شده است. فعالیت ترشحی اندومتر به دلیل مقادیر بالای پروژسترون تولید شده توسط جسم زرد بارداری، افزایش می‌یابد.

می‌گردند. طی ۳ الی ۴ روز بعد، لایه‌های متراکم و اسفنجی از رحم جدا شده و فقط لایه قاعده‌ای اندومتر باقی می‌ماند (شکل ۱۴-۳). این لایه که توسط شریان‌های خود تحت عنوان شریان‌های قاعده‌ای (basal arteries) تغذیه می‌شود، به عنوان لایه ترمیمی در بازسازی غدد و شریان‌ها در مرحله تکثیری، عمل می‌کند (شکل ۱۴-۳).

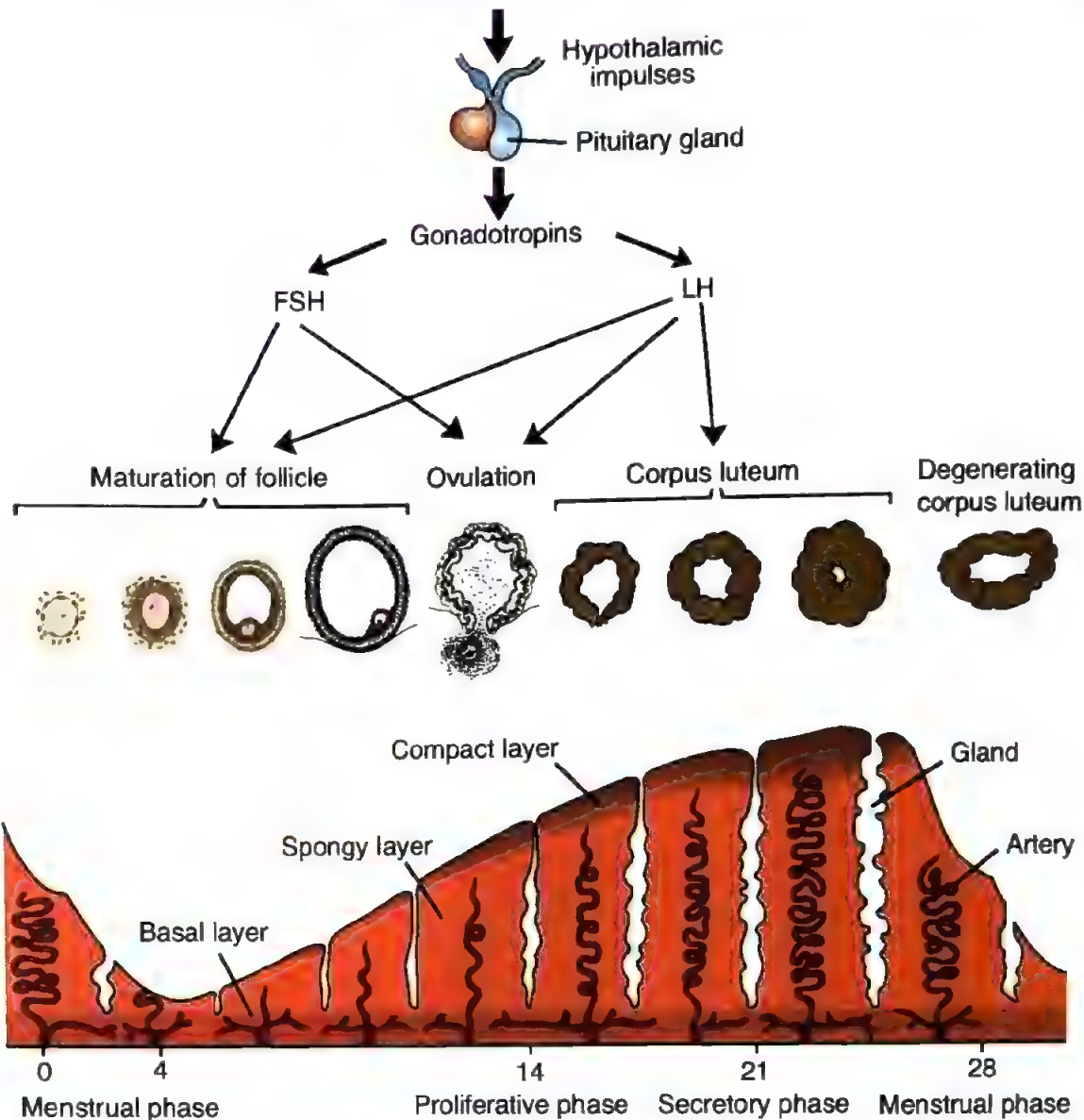
خلاصه

در هر چرخه تخمدانی، تعدادی از فولیکول‌های اولیه شروع به رشد می‌کنند، ولی معمولاً فقط یکی از آنها به بلوغ کامل رسیده و فقط یک اووسیت در زمان تخمک‌گذاری آزاد می‌شود. در زمان تخمک‌گذاری، اووسیت در متافاز تقسیم میوزی دوم بوده و به وسیله ناحیه شفاف و تعدادی سلول گرانولوزا احاطه شده است (شکل ۴-۳). حرکت جارویی شکل فیمبریا‌های لوله رحم، اووسیت را به درون لوله رحم هدایت می‌کند. قبل از اینکه اسپرماتوزون‌ها بتوانند اووسیت را بارور سازند، باید از مراحل زیر عبور کنند:

رویان کمک کرده و در تشکیل جفت مشارکت می‌کند. در مراحل بعدی بارداری، جفت ترشح هورمون را بر عهده می‌گیرد و جسم زرد تحلیل می‌رود.

در زمان لانه‌گزینی، مخاط رحم در مرحله ترشحی است (شکل ۱۳-۳)؛ در این مرحله، غدد و شریان‌های رحمی پیچ خورده و بافت رحم آبدار می‌شود. در نتیجه این اتفاقات، سه لایه مجزا در اندومتر قابل تشخیص می‌شوند: (۱) لایه متراکم (compact layer) سطحی، (۲) لایه اسفنجی (spongy layer) حدواسط و (۳) لایه قاعده‌ای (basal layer) نازک (شکل ۱۳-۳) به طور طبیعی، بلاستوسیست انسان در اندومتر، در دیواره قدامی یا خلفی تنه رحم و در بین ورودی‌های غدد رحمی لانه‌گزینی می‌کند (شکل ۱۳-۳).

اگر اووسیت بارور نشود، وریدچه‌ها (venules) و فضاهای سینوزوئیدی (sinusoidal spaces) به تدریج به وسیله سلول‌های خونی پر شده و دیابنز وسیع خون به درون بافت دیده می‌شود. در شروع مرحله قاعدگی، خون از شریان‌های سطحی خارج شده و قطعات کوچک استروما و غدد جدا



شکل ۱۴-۳. تغییرات مخاط رحم (اندومتر) و تغییرات مرتبط در تخمدان در حین چرخه قاعدگی منظم بدون لقاح.

۱. توان‌یابی که در طی آن پوشش گلیکوپروتئینی و پروتئین‌های پلاسمایی مایع منی از سر اسپرماتوزون برداشته می‌شوند.
۲. واکنش آکروزومی که در طی آن مواد شبه‌آکروزین و شبه‌تریپسین رها می‌شوند تا ناحیه شفاف را سوراخ کنند.
۳. سر اسپرم از دم جدا شده و متورم می‌شود تا پیش‌هسته نر را به وجود آورد (شکل‌های ۳-۶ و ۳-۷).
۱. به محض ورود اسپرماتوسیت به اووسیت:
۱. اووسیت تقسیم میوزی دوم خود را تکمیل کرده و پیش‌هسته ماده را به وجود می‌آورد؛
۲. ناحیه شفاف نسبت به ورود سایر اسپرماتوزون‌ها غیرقابل نفوذ می‌گردد.
۳. سر اسپرم از دم جدا شده و متورم می‌شود تا پیش‌هسته نر را به وجود آورد (شکل‌های ۳-۶ و ۳-۷).

طی لقاح، اسپرماتوزون باید لایه‌های زیر را سوراخ کند:

۱. تاج شعاعی
 ۲. ناحیه شفاف
 ۳. غشاء سلولی اووسیت (شکل ۳-۵)
- پس از آنکه هر دو پیش‌هسته، DNA خود را مضاعف (هماندسازی) کردند، کروموزوم‌های پدری و مادری با همدیگر مخلوط شده و به طور طولی جدا می‌شوند. سپس تقسیم میتوزی را انجام داده و وارد مرحله دو سلولی می‌شوند. نتایج لقاح

عبارتند از:

۱. بازیابی تعداد دیپلوئید کروموزوم‌ها

۲. تعیین جنسیت کروموزومی

۳. آغاز تسهیم

حفره‌ای در آن پدیدار می‌شود و بلاستوسیست شکل می‌گیرد. توده سلولی درونی که در اثر فشردگی سازی تشکیل و به رویان اصلی تبدیل خواهد شد، در یک قطب بلاستوسیست قرار می‌گیرد. توده سلولی بیرونی که سلول‌های درونی و حفره بلاستوسیست را احاطه کرده است، به تروفوبلاست تبدیل خواهد شد.

رحم در زمان لانه‌گزینی، در مرحله ترشحاتی بوده و بلاستوسیست در اندومتر دیواره قدامی یا خلفی رحم لانه‌گزینی می‌کند (شکل ۱۳-۳). اگر لقاح صورت نگیرد، مرحله قاعدگی شروع می‌شود و لایه‌های اسفنجی و متراکم اندومتر ریزش می‌کنند. لایه قاعده‌ای باقی می‌ماند تا لایه‌های دیگر را در چرخه بعدی بازسازی کند (شکل ۱۴-۳).

❑ پرسش‌ها

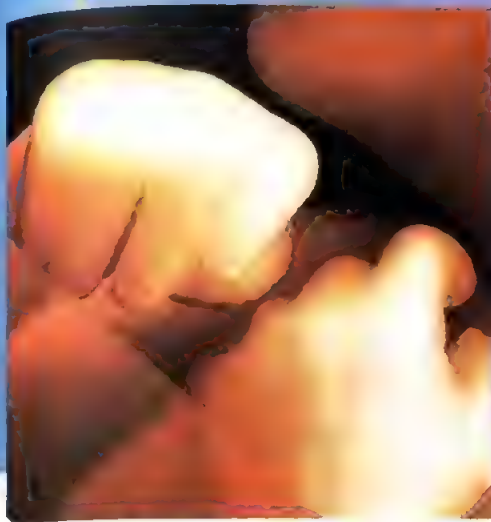
۱. نقش جسم زرد چیست و منشأ آن از کجا است؟
۲. سه مرحله لقاح چیست و کدام واکنش‌ها به محض اتصال اسپرم با غشای اووسیت رخ می‌دهند؟
۳. علل اولیه ناباروری در مردان و زنان چیست؟
۴. زنی دوره‌های متعددی از بیماری التهابی لگن داشته است و هم اکنون می‌خواهد بچه‌دار شود، ولی به سختی حامله می‌شود. این فرد چه مشکلی دارد و شما چه پیشنهادی برای او دارید؟

ناباروری مشکل ۱۵ الی ۳۰ درصد زوجین بوده و به وسیله فن‌آوری کمک باروری (ART) رفع می‌شود. در لقاح آزمایشگاهی (IVF)، اووسیت‌ها در محیط کشت توسط اسپرم بارور شده و در مرحله هشت سلولی به درون رحم انتقال داده می‌شوند. در برخی موارد، اووسیت با روش تزریق داخل سیتوپلاسمی اسپرم (ICSI) بارور می‌شود. در این روش اسپرم به درون سیتوپلاسم اووسیت تزریق می‌شود. با انجام این روش‌های آزمایشگاهی، خطر نقایص مادرزادی، زودرس بودن (prematurity)، وزن کم هنگام تولد و تولدهای چندقلویی افزایش می‌یابد. تقریباً ۱ الی ۲ درصد تولدهای زنده در ایالات متحده از طریق ART انجام می‌شود.

تسهیم مجموعه‌ای از تقسیمات میتوزی است که منجر به افزایش تعداد سلول‌ها (بلاستومرها) می‌شود، به طوری که با هر تقسیم، اندازه سلول‌ها کوچک‌تر می‌شود. پس از سه تقسیم، بلاستومرها فشرده می‌شوند تا به توبی از سلول‌های مستحکم با لایه‌های درونی و بیرونی تبدیل شوند. بلاستومرهای فشرده شده تقسیم می‌گردند تا مورولای ۱۶ سلولی را شکل دهند. هنگام ورود مورولا به رحم در روز سوم یا چهارم پس از لقاح،

فصل ۴

هفته دوم تکوین: صفحه زایای دولایه



در این فصل اتفاقات اصلی روزانه هفته دوم تکوین بحث خواهد شد. البته رویان‌هایی با سن مشابه، لزوماً با سرعت یکسانی تکوین نمی‌یابند و تفاوت‌های قابل توجهی در میزان رشد آنها، حتی در مراحل اولیه تکوین، دیده می‌شوند.

■ روز هشتم

در روز هشتم تکوین، بلاستوسیست تا حدودی در استرومای اندومتر جای گرفته است. تروفوبلاست قرار گرفته بر روی امبریوبلاست به دو لایه تمایز می‌یابند: (۱) لایه درونی با سلول‌های تک هسته‌ای به نام سیتوتروفوبلاست (cytotrophoblast) و (۲) ناحیه بیرونی چند هسته‌ای بدون حدود واضح سلولی به نام سین‌سیتیوتروفوبلاست (syncytiotrophoblast) (شکل‌های ۱-۴ و ۲-۴). نشانه‌های تقسیم میتوز در سیتوتروفوبلاست دیده می‌شود ولی در سین‌سیتیوتروفوبلاست اثری از میتوز دیده نمی‌شود. بنابراین، سلول‌های تروفوبلاست تقسیم شده و به درون ناحیه سین‌سیتیوتروفوبلاست مهاجرت می‌کنند و در آنجا به یکدیگر پیوسته و غشاهای سلولی خود را از دست می‌دهند.

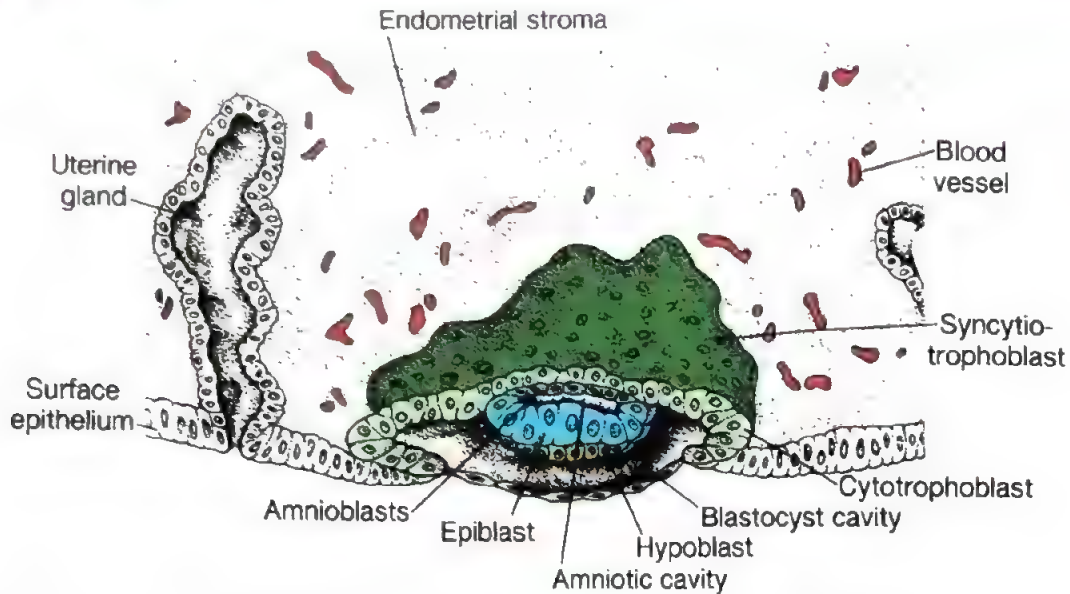
سلول‌های توده سلولی درونی یا امبریوبلاست نیز به دو لایه تمایز می‌یابند: (۱) یک لایه از سلول‌های مکعبی کوچک در مجاورت حفره بلاستوسیست تحت عنوان لایه هایپوبلاست (hypoblast layer) و (۲) یک لایه از سلول‌های استوانه‌ای بلند که در مجاورت حفره آمنیون قرار داشته و تحت عنوان لایه اپی‌بلاست (epiblast layer) شناخته می‌شود (شکل‌های ۱-۳ و ۲-۴).

این دو لایه با یکدیگر، یک صفحه تخت و پهن را ایجاد

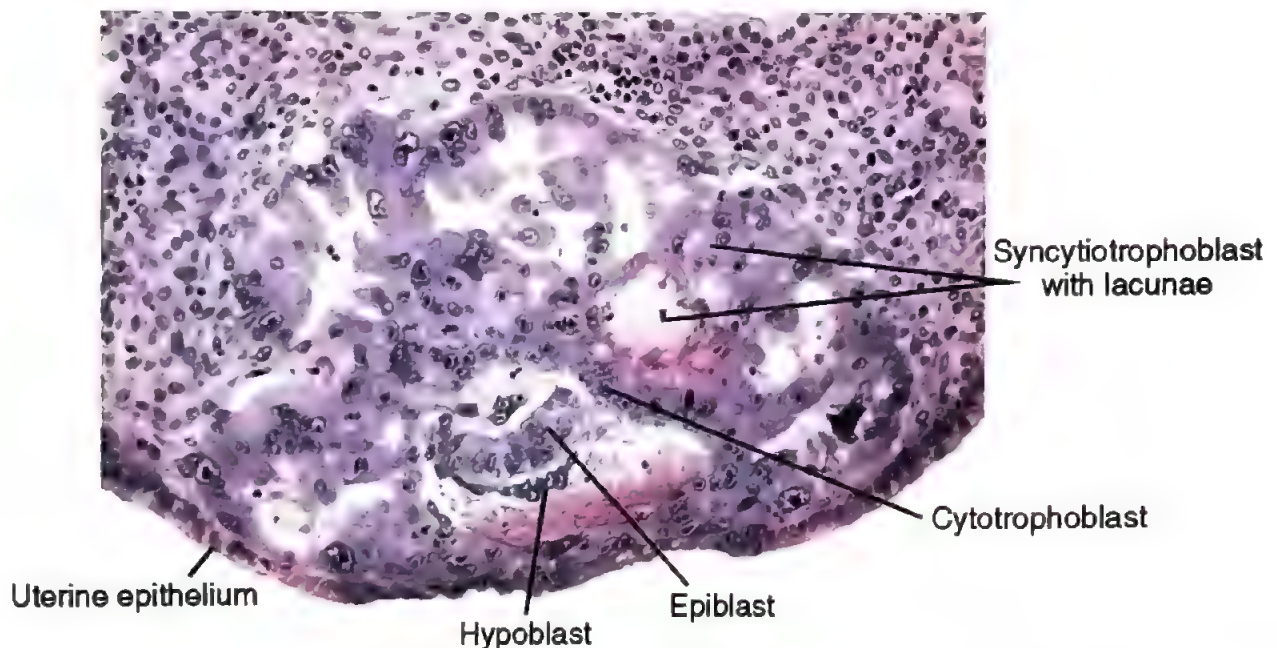
می‌کنند. همزمان با این رویداد یک حفره کوچک درون اپی‌بلاست ظاهر می‌گردد. این حفره بزرگ شده و حفره آمنیون (amniotic cavity) را به وجود می‌آورد. سلول‌های اپی‌بلاست که در کنار سیتوتروفوبلاست هستند، آمنیوبلاست (amnioblast) نامیده می‌شوند که همراه با سایر اپی‌بلاست‌ها، حفره آمنیون را آستر می‌کنند (شکل‌های ۱-۴ و ۳-۴). استرومای اندومتری که مجاور منطقه لانه‌گزینی است، متورم و بسیار پر عروق می‌باشد. غدد بزرگ و پر پیچ و خم اندومتر، مقادیر فراوانی گلیکوژن و موکوس ترشح می‌کنند.

■ روز نهم

بلاستوسیست بیشتر در عمق اندومتر نفوذ کرده و شکاف ایجاد شده توسط لانه‌گزینی آن در اپی‌تلیوم سطحی، به وسیله یک لخته فیبرینی بسته می‌شود (شکل ۳-۴). تروفوبلاست تکوین قابل ملاحظه‌ای را به خصوص در قطب رویانی (جایی که واکوئل‌هایی در سین‌سیتیوم ظاهر می‌گردند) نشان می‌دهد. با یکی شدن این واکوئل‌ها، لاکونا‌های (lacunae) بزرگی به وجود می‌آیند. بنابراین به این مرحله از تکوین تروفوبلاست، مرحله لاکونار (lacunar stage) گفته می‌شود (شکل ۳-۴). در همین حین، در قطب مقابل رویانی (abembryonic pole)، سلول‌های پهن که احتمالاً از هایپوبلاست منشأ گرفته‌اند، یک غشاء نازکی به نام غشاء خارج سلومی (exocoelomic membrane) یا غشای هوسر (Heuser's membrane) ایجاد می‌کنند. این غشا سطح درونی سیتوتروفوبلاست را می‌پوشاند (شکل ۳-۴). این غشاء همراه با هایپوبلاست، آستر حفره خارج سلومی (exocoelomic



شکل ۴-۱. بلاستوسیت ۷/۵ روزه انسان که تا حدی به استرومای رحم فرو رفته است. تروفوبلاست از یک لایه درونی با سلول‌های تک‌هسته‌ای (سیتوتروفوبلاست) و یک لایه بیرونی بدون حدود مشخص سلولی (سین‌سیشیوتروفوبلاست) تشکیل شده است. امبریوبلاست از لایه‌های ای‌بلاست و هایوبلاست تشکیل شده است. حفره آمنیون به صورت یک شیار کوچک دیده می‌شود.



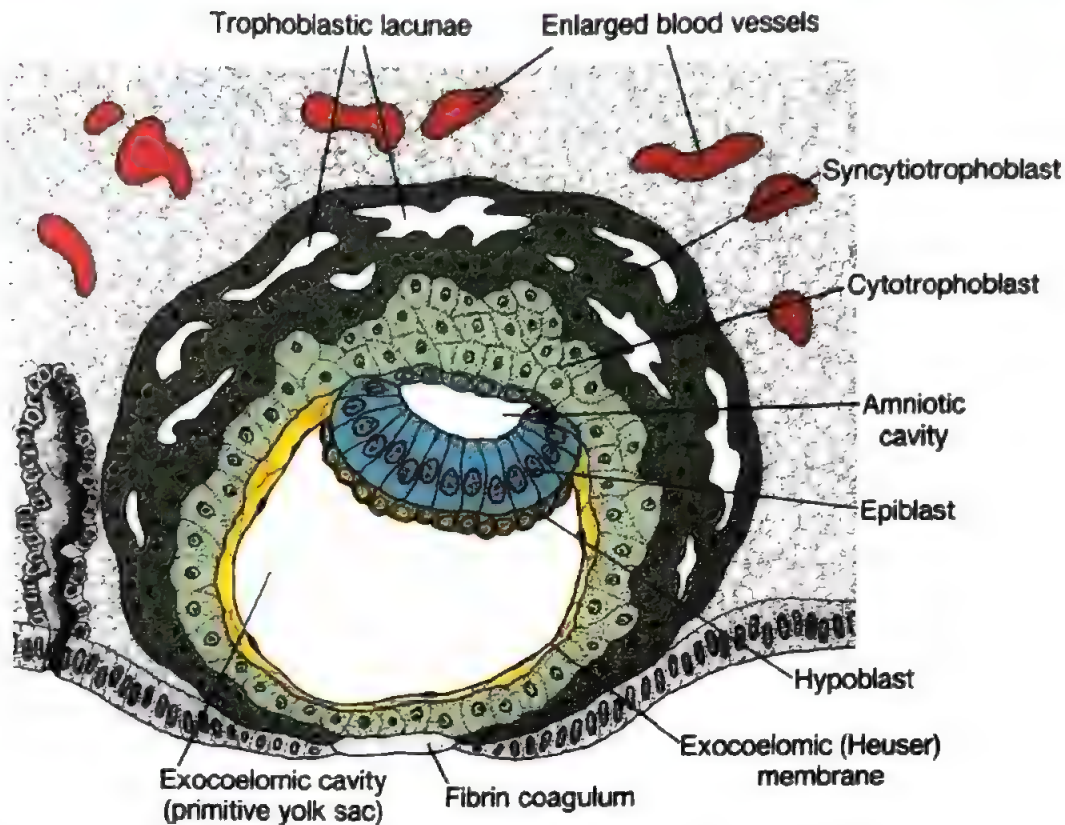
شکل ۴-۲. مقطع بلاستوسیت ۷/۵ روزه انسان (بزرگمایی: ۱۰۰). به ظاهر چند هسته‌ای سین‌سیشیوتروفوبلاست، سلول‌های بزرگ سیتوتروفوبلاست و حفره آمنیون شکاف مانند توجه کنید.

■ روزهای یازدهم و دوازدهم

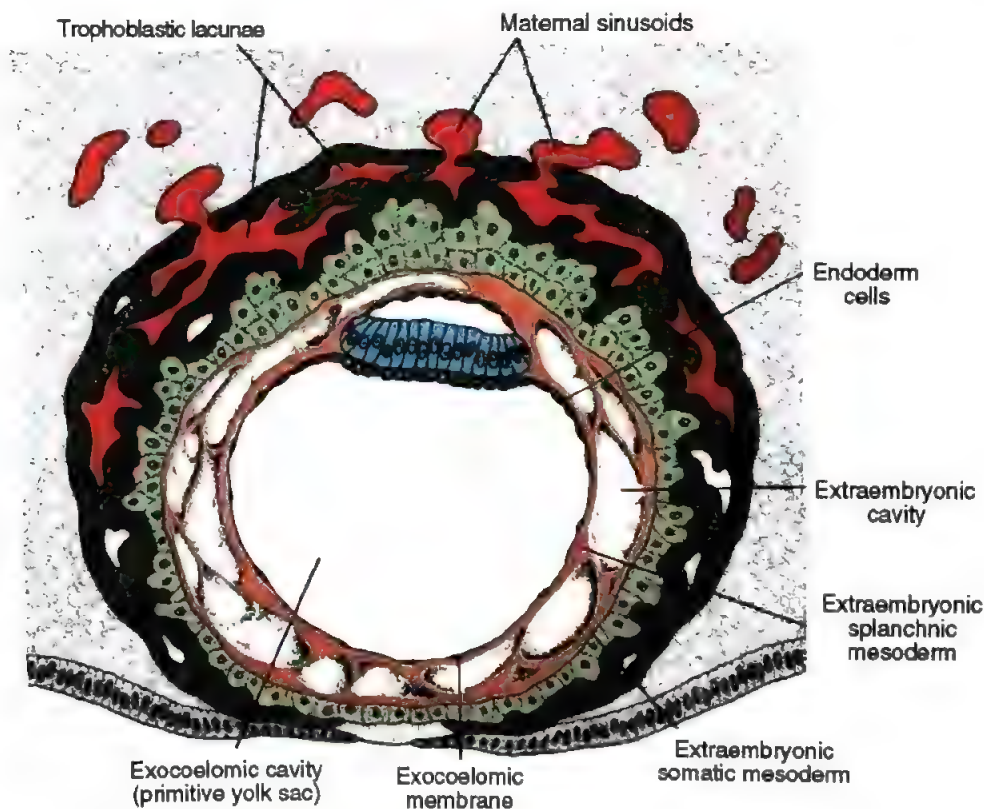
cavity یا کیسه زرده ابتدائی (primitive yolk sac) را

تشکیل می‌دهند.

تا روز یازدهم و دوازدهم تکوین، بلاستوسیت کاملاً درون استرومای اندومتر جایگزین شده و ای‌تلیوم سطحی، تقریباً کل



شکل ۳-۴. بلاستوسیت ۹ روزه انسان. لاکونا‌های زیادی در سین‌سیتیوتروفوبلاست دیده می‌شوند. سلول‌های پهن، غشای خارج سلولی را تشکیل می‌دهند. صفحه دولایه از یک لایه سلول استوانه‌ای به نام اپی‌بلاست و یک لایه سلول‌های مکعبی به نام هایپوبلاست تشکیل شده است. شکاف ایجاد شده در اثر لانه‌گزینی توسط لخته فیبرینی مسدود می‌شود.



شکل ۴-۴. بلاستوسیت انسان تقریباً در روز ۱۲. لاکونا‌های تروفوبلاستی در قطب رویانی در ارتباط باز با سینوزوئیدهای مادری در استرومای اندومتر هستند. مزودرم خارج رویانی تکثیر می‌یابد و فضای بین غشای خارج سلولی و نمای درونی تروفوبلاست را پر می‌کند.

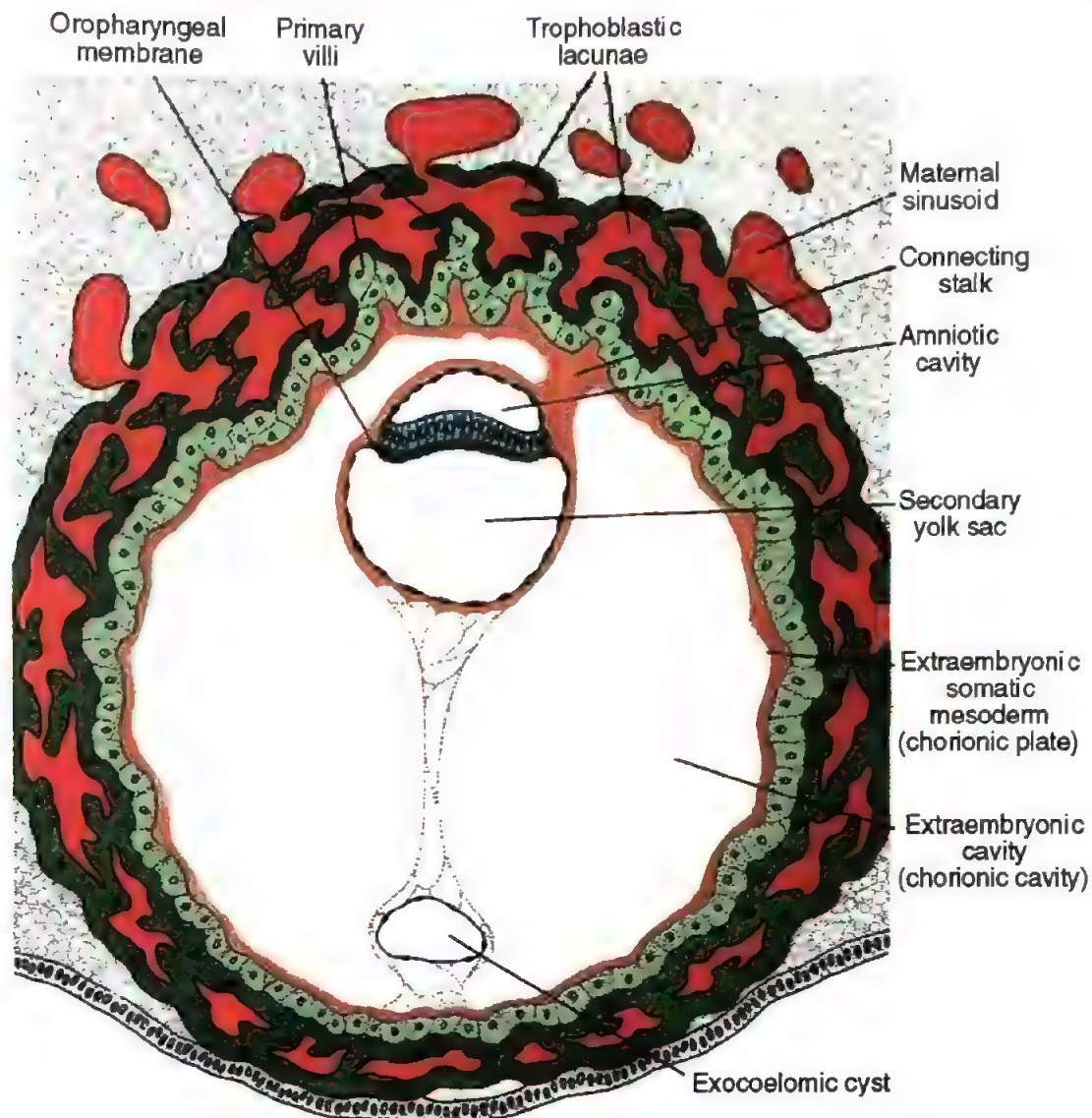


شکل ۴-۵. بلاستوسیست ۱۲ روزه انسان که به طور کامل لانه‌گزینی کرده است (بزرگمایی: ۱۰۰). به سلول‌های خونی مادر در لاکوناها، غشاهای خارج سلومی آسترکننده کیسه زرده اولیه و همچنین به هایوبلاست و اپی‌بلاست توجه کنید.

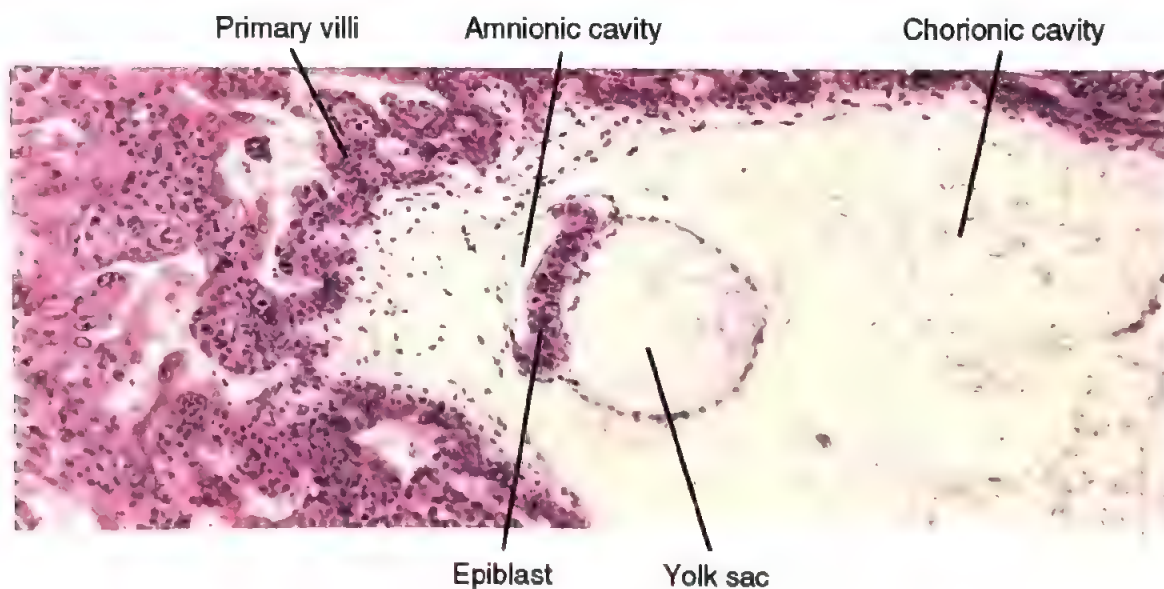
در همین حین، جمعیت جدیدی از سلول‌ها بین سطح درونی سیتوتروفوبلاست و سطح بیرونی حفره خارج سلومی پدیدار می‌شود. این سلول‌ها که از سلول‌های کیسه زرده مشتق شده‌اند، یک بافت همبند ظریف و شلی را به نام مزودرم خارج رویانی (extraembryonic mesoderm) تشکیل می‌دهند که در نهایت تمام فضاهای بین تروفوبلاست از سمت خارج و آمنیون و غشاء خارج سلومی از سمت داخل را پر می‌کند (شکل‌های ۴-۴ و ۴-۵). سپس حفرات بزرگی در مزودرم خارج رویانی ایجاد می‌شوند که با پیوستن به یکدیگر، یک فضای جدید به نام حفره خارج رویانی (extraembryonic cavity) یا حفره کوریونی (chorionic cavity) تشکیل می‌دهند (شکل ۴-۴). این فضا به جز در محل اتصال صفحه زایا (germ disk) به تروفوبلاست توسط ساقه اتصال دهنده، کیسه زرده ابتدائی و حفره آمنیون را احاطه می‌کند (شکل ۴-۶). مزودرم خارج رویانی آسترکننده سیتوتروفوبلاست و آمنیون را مزودرم پیکری خارج رویانی (extraembryonic somatic mesoderm) و مزودرم آسترکننده کیسه زرده را مزودرم احشایی خارج رویانی (extraembryonic

shock ایجاد شده در اثر لانه‌گزینی در دیواره رحم را می‌پوشاند (شکل‌های ۴-۴ و ۴-۵). در این زمان، بلاستوسیست یک برآمدگی خفیف به دورن لومن رحم ایجاد کرده است. تروفوبلاست با فضاهای لاکونار درون سین‌سیشیوم مشخص می‌گردد. این فضاها یک شبکه مرتبط به هم را تشکیل می‌دهند. این شبکه در قطب رویانی واضح‌تر است؛ در قطب مقابل رویانی تروفوبلاست همچنان از سلول‌های سیتوتروفوبلاستی تشکیل شده است (شکل‌های ۴-۴ و ۴-۵).

همزمان با آن، سلول‌های سین‌سیشیوتروفوبلاست به عمق استروما نفوذ کرده و آستر اندوتلیومی مویرگ‌های مادری را از بین می‌برند. مویرگ‌های مادری که پر خون و گشاد شده‌اند، سینوزوئید (sinusoid) نامیده می‌شوند. حوضچه‌های (لاکوناها) سین‌سیشیوم به سینوزوئیدها پیوسته و خون مادر وارد سیستم لاکونار می‌گردد (شکل ۴-۴). با ادامه یافتن تخریب هر چه بیشتر سینوزوئیدها توسط تروفوبلاست، خون مادری شروع به گردش در دستگاه تروفوبلاستی کرده و گردش خون رحمی - جفتی (uteroplacental circulation) برقرار می‌گردد.



شکل ۶-۳. بلاستوسیست ۱۳ روزه انسان. لاکونا‌های تروفوبلاستی در قطب رویانی و همچنین مقابل رویانی حضور دارند و گردش خون رحمی - جفتی برقرار شده است. به پرزهای اولیه و سلوم خارج رویانی یا حفره کوریونی توجه کنید. کیسه زرده ثانویه به طور کامل توسط اندودرم آستر شده است.



شکل ۷-۳. مقطعی از محل لانه‌گزینی رویان ۱۳ روزه. به حفره آمنیون، کیسه زرده و حفره کوریونی توجه کنید. بیشتر لاکوناها پر از خون شده‌اند.

می‌دهند. ستون‌های سلولی پوشیده شده از سین‌سیشیوم را پرزهای اولیه (primary villi) می‌نامند (شکل‌های ۴-۶ و ۴-۷؛ فصل ۵ را ببینید).

در همین زمان، هایپوبلاست سلول‌های بیشتری تولید می‌کند که در امتداد سطح داخلی غشاء خارج سلومی حرکت می‌کنند (شکل ۴-۴). این سلول‌ها تکثیر یافته و به تدریج یک حفره جدید درون حفره خارج سلومی می‌سازند. به این حفره جدید، کیسه زرده ثانویه (secondary yolk sac) یا کیسه زرده نهایی (definitive yolk sac) گفته می‌شود (شکل‌های ۴-۶ و ۴-۷). این کیسه زرده، بسیار کوچک‌تر از حفره خارج سلومی اصلی یا کیسه زرده ابتدائی است. در طی شکل گرفتن کیسه زرده ثانویه، قسمت‌های بزرگی از حفره خارج سلومی جدا می‌شوند. این قسمت‌ها که به صورت کیست‌های خارج سلومی (exocoelomic cysts) نمایان می‌شوند، اغلب در سلوم (حفره) خارج رویانی یا حفره کوریونی (chorionic cavity) یافت می‌شوند (شکل ۴-۶).

همزمان با این اتفاقات، سلوم خارج رویانی بزرگ شده و یک حفره بزرگ به نام حفره کوریونی را می‌سازد. پس از آن به مزودرم خارج رویانی آسترکننده درون سیتوتروفوبلاست، صفحه کوریونی (chorionic plate) گفته می‌شود. تنها جایی که مزودرم خارج رویانی حفره کوریونی را قطع می‌کند در محل ساقه اتصال دهنده (connecting stalk) است (شکل ۴-۶). با تکوین عروق خونی، ساقه اتصال دهنده به بند ناف (umbilical cord) تبدیل می‌شود.

(splanchnic mesoderm می‌نامند (شکل ۴-۴).

میزان رشد صفحه دولایه‌ای در مقایسه با رشد تروفوبلاست، نسبتاً کند است؛ در نتیجه، صفحه زایای دولایه بسیار کوچک باقی می‌ماند (۰/۱ الی ۰/۲ میلی‌متر). در همین حال، سلول‌های اندومتر چند وجهی و پر از گلیکوژن و چربی می‌گردند و فضاهای بین سلولی آنها به علت نشت مایع از رگ‌ها، پر از مایع شده و متورم می‌شوند. این تغییرات که به عنوان واکنش دسیدوایی (decidual reaction) شناخته می‌شوند، در ابتدا محدود به منطقه احاطه کننده ناحیه لانه‌گزینی است ولی پس از مدت زمان کوتاهی، در سرتاسر اندومتر رخ می‌دهد.

■ روز سیزدهم

تا روز سیزدهم تکوین، معمولاً شکاف سطحی موجود در اندومتر ترمیم شده است. ولی گاهی در ناحیه لانه‌گزینی، به علت افزایش جریان خون به درون فضاهای لاکونار، خونریزی رخ می‌دهد. از آنجایی که این خونریزی نزدیک به روز ۲۸ چرخه قاعدگی اتفاق می‌افتد، ممکن است با خونریزی طبیعی قاعدگی اشتباه گرفته شود و در نتیجه منجر به تعیین نادرست زمان مورد انتظار زایمان گردد.

تروفوبلاست با ساختارهای پرزی (villous structures) مشخص می‌شود. سلول‌های سیتوتروفوبلاست، به طور موضعی تکثیر پیدا کرده و به درون سین‌سیشیوتروفوبلاست نفوذ می‌کنند و ستون‌های سلولی احاطه شده توسط سین‌سیشیوم را تشکیل

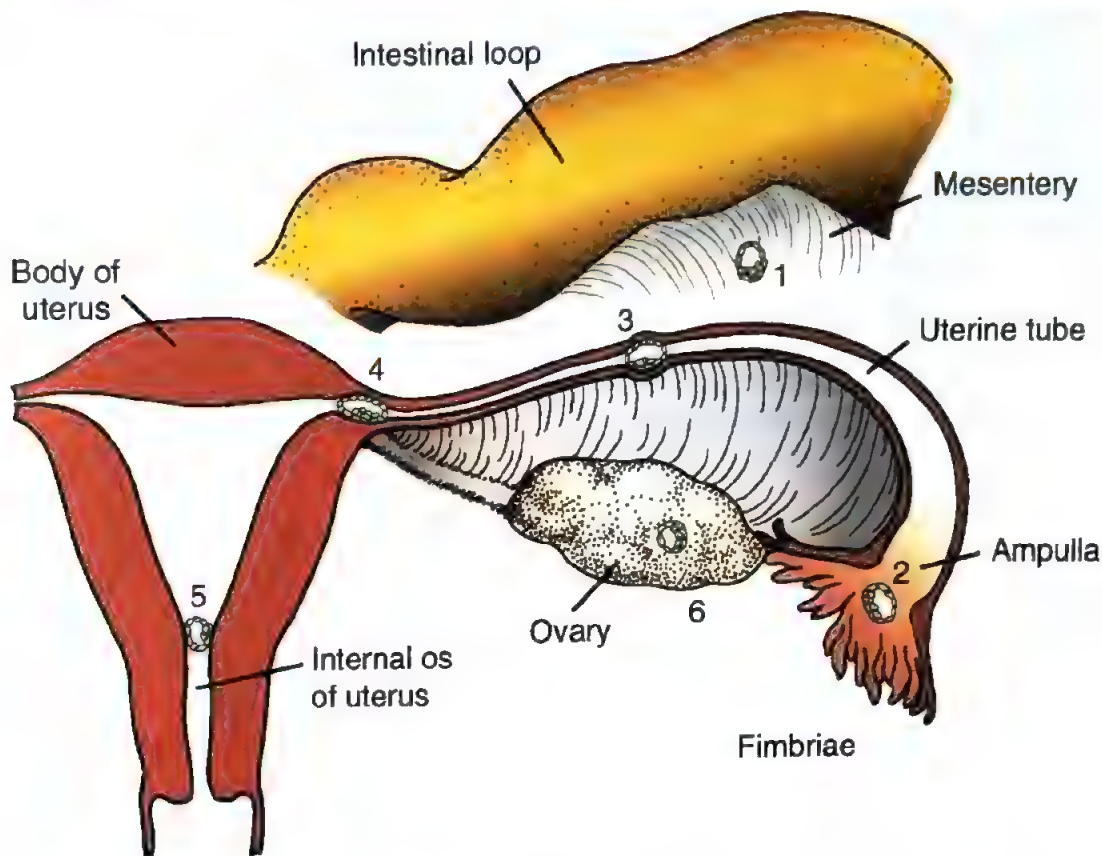
نکات بالینی

لانه‌گزینی غیرطبیعی

سین‌سیشیوتروفوبلاست مسئول تولید هورمون (فصل ۸ را ببینید) شامل گنادوتروپین جفتی انسانی (human chorionic gonadotropin: hCG) است. تا پایان هفته دوم، مقدار این هورمون جهت تشخیص با روش‌های رادیوایمونولوژیک، به حد کافی می‌رسد. این روش‌ها، اساس تشخیص حاملگی هستند.

به علت اینکه ۵۰ درصد ژنوم رویانی که لانه‌گزینی کرده، از منشأ پدری است، رویان به عنوان یک جسم خارجی تلقی شده و باید به طور بالقوه توسط دستگاه ایمنی مادر (همانند اعضای پیوند زده شده) پس زده شود. دستگاه ایمنی

بدن زن باردار دچار یک سری تغییراتی می‌شود که فرد را برای حاملگی آماده می‌سازد. جزئیات این تغییرات به خوبی شناخته نشده است ولی یکی از اتفاقات مهم تغییر ایمنی سلولی به ایمنی هومورال (با واسطه آنتی‌بادی) است. این تغییر مانع پس زده شدن رویان می‌شود. با این وجود با تغییرات دستگاه ایمنی، خطر برخی از عفونت‌ها مثل آفلوانزا افزایش می‌یابد، به طوری که میزان مرگ ناشی از عفونت در زنان باردار بالا می‌رود. علاوه بر این، تغییراتی در بیماری‌های خودایمنی نیز در طول دوران بارداری رخ می‌دهد. برای مثال بیماری مولتیپل اسکلروزیس (multiple sclerosis [MS]) و آرتریت روماتوئید (rheumatoid arthritis)



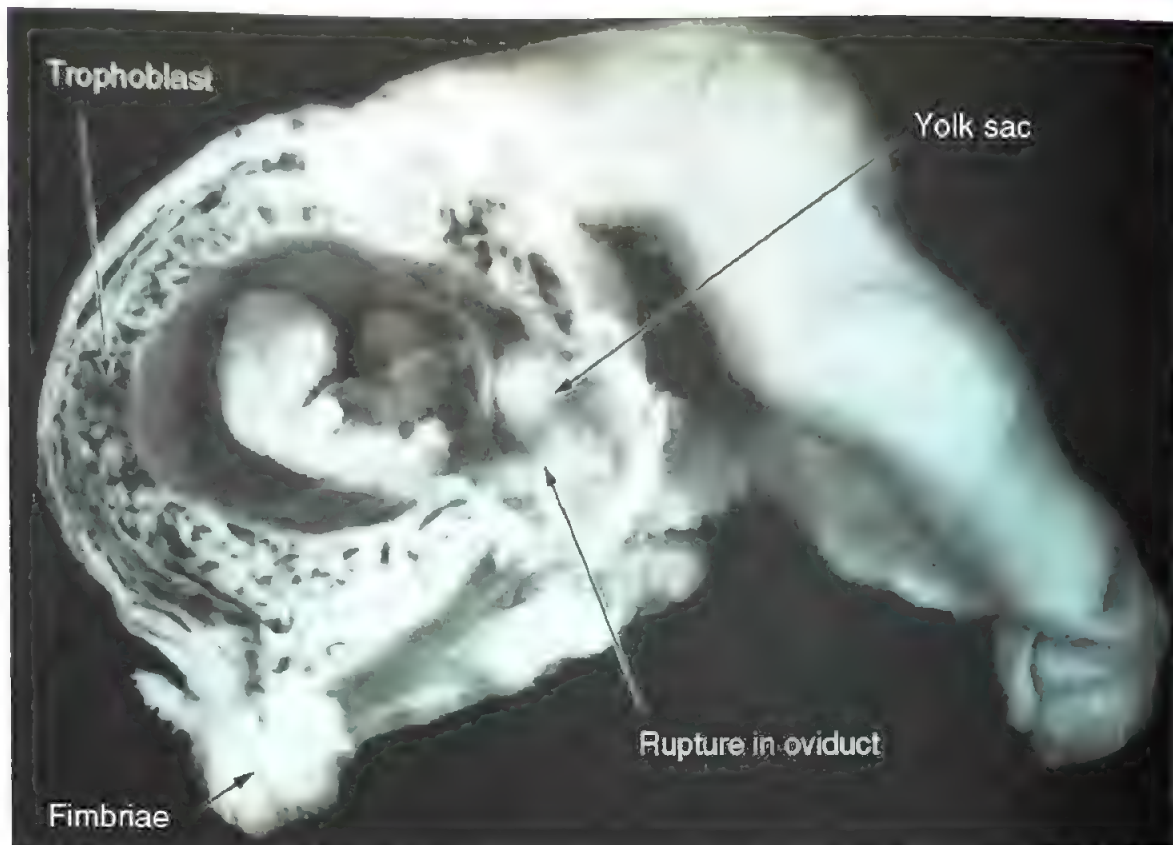
شکل ۸-۴. محل‌های غیرطبیعی لانه‌گزینی بلاستوسیست. (۱) لانه‌گزینی در حفره شکم (۱/۴ درصد؛ تخم بیشتر در حفره راست روده‌ای - رحمی [این‌بست دوگلاس؛ شکل ۱۰-۴] لانه‌گزینی می‌کند اما ممکن است در هر ناحیه پوشیده شده توسط صفاق نیز لانه‌گزینی کند). (۲) لانه‌گزینی در ناحیه آمبول لوله رحم (۸۰ درصد)؛ (۳) لانه‌گزینی در لوله رحم (۱۲ درصد)، (۴) لانه‌گزینی بینابینی (۰/۲ درصد؛ مثلاً در بخش باریک لوله رحم)، (۵) لانه‌گزینی در ناحیه سوراخ داخلی که غالباً به ایجاد شدن جفت سرراهی می‌انجامد (۰/۲ درصد) و (۶) لانه‌گزینی در تخمدان (۰/۲ درصد).

arthritis] که اساساً بیماری‌هایی با واسطه سلول هستند] در طی دوران بارداری بهبود می‌یابند ولی بیماری اریتروماتوزیس لوپوس سیستمیک (systemic lupus erythematosus) [که عمدتاً یک بیماری ایمنی با واسطه آنتی‌بادی است] در طی دوران بارداری شدیدتر می‌شود.

مناطق لانه‌گزینی غیرطبیعی گاهی حتی درون رحم است. به طور طبیعی، بلاستوسیست انسانی در دیواره قدامی یا خلفی تنه رحم لانه‌گزینی می‌کند. گاهی اوقات بلاستوسیست نزدیک به سوراخ (دهانه) داخلی گردن رحم (شکل ۸-۴) کاشته می‌شود که در نتیجه آن در طی تکوین، جفت بر روی این ورودی قرار گرفته (جفت سرراهی [placenta previa]) و موجب خونریزی شدید شده و حتی می‌تواند حیات مادر را در نیمه دوم حاملگی و در حین زایمان تهدید کند.

گاهی اوقات لانه‌گزینی در خارج رحم رخ داده و موجب حاملگی خارج رحمی (extrauterine pregnancy) یا

حاملگی نابجا (ectopic pregnancy) می‌شود. ممکن است حاملگی‌های نابجا در هر جایی از حفره شکم، تخمدان و یا لوله رحم رخ دهند (شکل ۸-۴). ولی به هر حال ۹۵ درصد از حاملگی‌های نابجا در لوله رحم و عمدتاً در آمبول لوله رحم (۸۰ درصد) اتفاق می‌افتند (شکل ۹-۴). در حفره شکم، بلاستوسیست اغلب به صفاق پوشاننده حفره راست روده‌ای - رحمی (rectouterine cavity) یا بن‌بست دوگلاس (pouch of Douglas) متصل می‌شود (شکل ۱۰-۴). همچنین ممکن است بلاستوسیست به پوشش صفاقی روده‌ها یا چادرینه (omentum) متصل گردد. گاهی اوقات بلاستوسیست در خود تخمدان رشد کرده و باعث حاملگی تخمدانی اولیه (primary ovarian pregnancy) می‌شود. حاملگی نابجا در ۲ درصد از کل حاملگی‌ها اتفاق می‌افتد و دلیل مرگ مادر در ۹ درصد موارد مرگ به علت بارداری است. در اکثر حاملگی‌های نابجا، رویان در حدود ماه دوم حاملگی می‌میرد و باعث خونریزی شدید در مادر می‌شود.



شکل ۹-۴. بارداری لوله‌ای. رویان تقریباً ۲ ماهه است و در حال خروج از پارگی دیواره لوله رحم است.

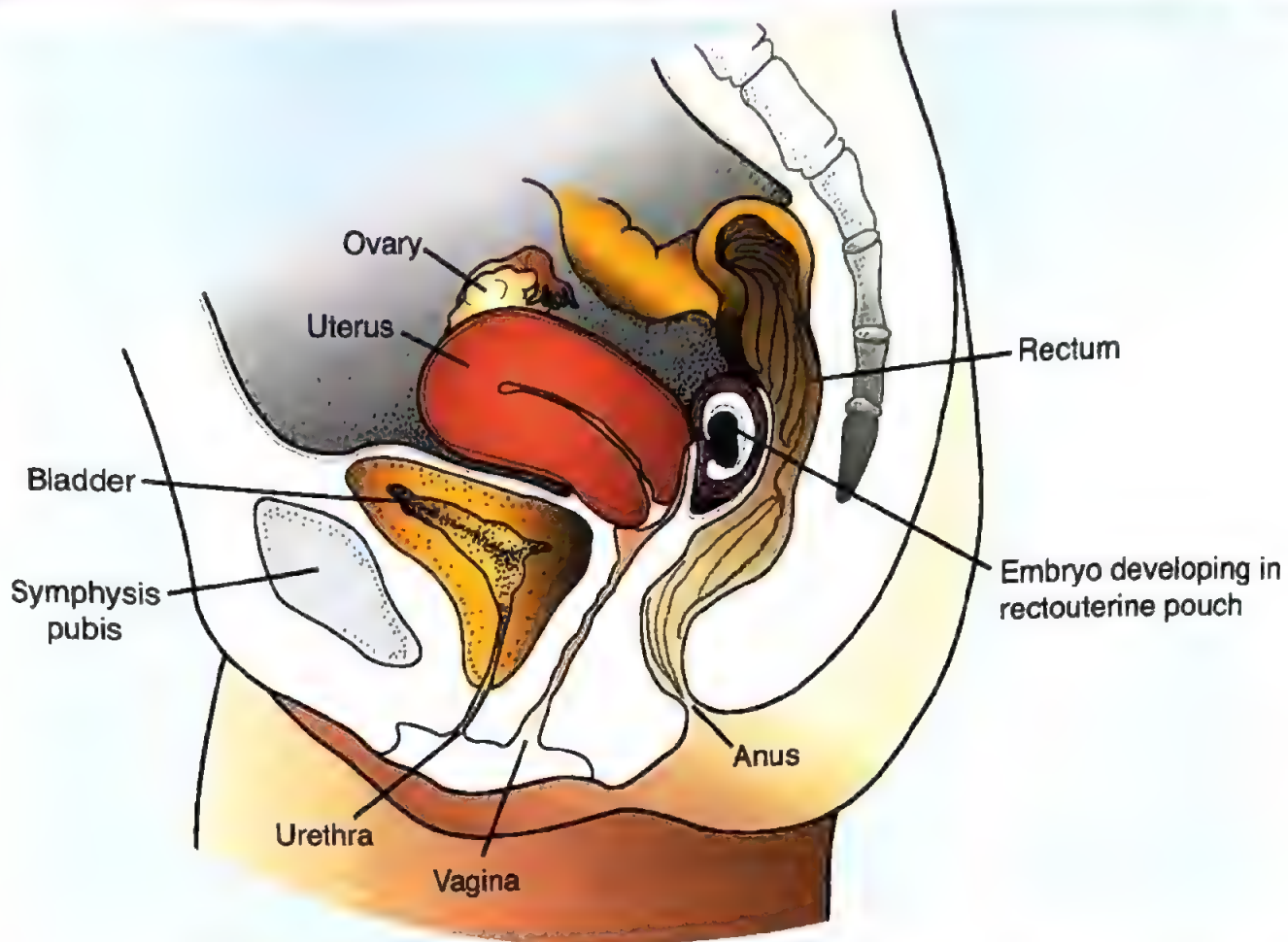
[mole invasive]، کوریوکارسینوما) را به وجود بیاورند.

بررسی ژنتیکی مول‌های هیداتیدیفرم نشان می‌دهد که هر چند پیش‌هسته‌های نر و ماده ممکن است از نظر ژنتیکی برابر باشند، ولی می‌توانند از نظر عملکرد متفاوت باشند. این موضوع از این واقعیت نشأت می‌گیرد که با وجود دیپلوئید بودن سلول‌های مول، تمام ژنوم آنها از پدر می‌باشد. بنابراین، اکثر مول‌ها از بارور شدن یک اووسیت بدون هسته به وجود می‌آیند. سپس کروموزوم‌های نر مضاعف شده (همانندسازی کرده) تا به تعداد دیپلوئید برسند. همچنین، این نتایج مطرح می‌کنند که ژن‌های پدری بخش اعظم تکامل تروفوبلاست را تنظیم می‌کنند، زیرا در این سلول‌ها، علیرغم عدم وجود پیش‌هسته ماده، این بافت تمایز می‌یابد.

سایر نمونه‌های تفاوت‌های عملکردی ژن‌های مادری و پدری بیماری‌های ژنتیکی خاصی هستند که در آنها بسته به این که ژن معیوب یا حذف شده از پدر به ارث رسیده باشد یا از مادر، علائم متفاوتی دارند. برای مثال، اگر حذف‌شدگی کوچک در کروموزوم ۱۵ از پدر به ارث برسد،

بلاستوسیت‌های غیرطبیعی شایع هستند. برای مثال در یک سری از ۲۶ بلاستوسیت ۷/۵ الی ۱۷ روزه لانه‌گزینی کرده که از افراد با قدرت باروری طبیعی به دست آمده بودند، ۹ (۳۴/۶ درصد) بلاستوسیت غیرطبیعی وجود داشت. برخی از آنها فقط سین‌سیشیوم داشتند و برخی دیگر درجات مختلفی از هیپوپلازی تروفوبلاست را نشان می‌دادند. در دو مورد امبریوبلاست وجود نداشت و در برخی صفحه زایا جهت‌گیری غیرطبیعی داشت.

احتمالاً اکثر بلاستوسیت‌های غیرطبیعی، هیچ‌گونه علامت حاملگی را ایجاد نخواهند کرد. زیرا تروفوبلاست آنها بسیار ضعیف‌تر از آن است که بتواند جسم زرد را باقی نگه دارد. چنین رویان‌هایی احتمالاً با جریان قاعدگی بعدی سقط خواهند شد و حاملگی تشخیص داده نخواهد شد. ولی در برخی موارد تروفوبلاست رشد کرده و غشاهای جفتی را علیرغم بافت کم یا عدم بافت رویانی به وجود می‌آورد. چنین وضعیتی مول هیداتیدیفرم (hydatidiform mole) نامیده می‌شود. مول‌ها hCG زیادی را ترشح می‌کنند و ممکن است تومورهای خوش‌خیم یا بدخیم (مول مهاجم،



شکل ۱۰-۴. برش خط وسط مثانه، رحم و راست روده (رکتوم) که بارداری شکمی را در بن بست راست روده‌ای - رحمی (دوگلاس) نشان می‌دهد.

شرایط مساعد برای حاملگی، ۱۵ درصد اووسیت‌ها بارور نشده و ۱۰ تا ۱۵ درصد آنها تسهیم را شروع می‌کنند ولی موفق به لانه‌گزینی نمی‌شوند. از ۷۰ تا ۷۵ درصد از رویان‌هایی که لانه‌گزینی می‌کنند، فقط ۵۸ درصد تا هفته دوم باقی می‌ماند که ۱۶ درصد آنها غیرطبیعی هستند. بنابراین، وقتی اولین قاعدگی مورد انتظار رخ ندهد، فقط ۴۲ درصد اووسیت‌ها که در معرض اسپرم قرار گرفته‌اند، زنده می‌مانند. از این درصد، تعدادی نیز در طی هفته‌های بعدی سقط شده و تعدادی در زمان تولد، غیرطبیعی خواهند بود.

سندرم پرادر - ویلی (سندرمی با علایم هیپوتونی، ناتوانی ذهنی، هیپوگنادیسم و چاقی) و اگر از مادر به ارث برسد منجر به سندرم انگلن (سندرمی با علایم صرع، گفتار اندک یا عدم گفتار، حملات خنده و ناتوانی شدید ذهنی) ایجاد می‌گردد. این پدیده به نام **اثرگذاری ژنومی (genomic imprinting)** شناخته می‌شود که در آن تغییرات تمایزی و/یا بیان آلل‌های مشابه یا مناطق کروموزومی به والدی بستگی دارد که مواد ژنتیکی از او به ارث رسیده‌اند (فصل ۲ را ببینید).

نقص بارروی در مراحل قبل و بعد از لانه‌گزینی به طور شایع اتفاق می‌افتد. حتی در برخی از زنان بارور و تحت

خلاصه

در آغاز هفته دوم، بلاستوسیست تا حدودی در درون استرومای اندومتر قرار گرفته است. **تروفوبلاست** به (۱) یک لایه درونی و

تکثیر یابنده فعال به نام **سیتوتروفوبلاست** و (۲) یک لایه بیرونی یا **سین‌سیشیوتروفوبلاست** که بافت‌های مادری را مورد حمله قرار می‌دهد، تمایز می‌یابد (شکل ۱-۴). تا روز ۹، لاکوناها

۲. امبریوبلاست نیز دو لایه اپی بلاست و هایپوبلاست را ایجاد می‌کند.
۳. مزودرم خارج رویانی به دو لایه تقسیم می‌شود: سوماتیک (پیکری) و اسپلانکتیک (احشایی).
۴. دو حفره آمنیون و کیسه زرده نیز ایجاد می‌شوند.

لانه‌گزینی در پایان هفته اول صورت می‌گیرد. سلول‌های تروفوبلاست با کمک آنزیم‌های پروتئولیتیک به اپی‌تلیوم و استرومای اندومتر زیر آن نفوذ می‌کنند. ممکن است لانه‌گزینی خارج از رحم نیز اتفاق بیافتد: مثلاً در بن‌بست راست رودهای - رحمی، بر روی مزانترا، درون لوله رحم و یا در تخمدان (حاملگی‌های نابجا).

❑ پرسش‌ها

۱. هفته دوم تکوین معروف به هفته دوتایی‌ها است. تشکیل چه ساختارهایی دلیل این نامگذاری می‌باشد؟
۲. در طی لانه‌گزینی، تروفوبلاست به بافت‌های مادری هجوم می‌آورد و به دلیل اینکه حدوداً حاوی ۵۰ درصد ژن‌های پدری است، یک جسم خارجی محسوب می‌شود. چرا جنین به وسیله پاسخ ایمنی مادری پس زده نمی‌شود؟
۳. خانمی اظهار می‌کند که باردار است و از تورم و خونریزی واژینال شکایت دارد. معاینه او وجود بافت جفتی و غلظت بالای hCG پلاسما را نشان داد، ولی هیچ مدرکی دال بر وجود رویان یافت نشد. چگونه این وضعیت را توجیه می‌کنید؟
۴. زن جوانی که دو دوره خونریزی قاعدگی نداشته است، از درد شدید شکمی شکایت دارد. تشخیص اولیه چیست و چگونه می‌توان آن را تأیید کرد؟

در سین‌سیشیوتروفوبلاست به وجود می‌آیند. در ادامه سینوزوئیدهای مادری توسط سین‌سیشیوتروفوبلاست مورد حمله قرار گرفته و خون مادری وارد شبکه لاکونار می‌شود و تا آخر هفته دوم، گردش خون رحمی - جفتی ابتدائی آغاز می‌گردد (شکل ۴-۶). در همین حال، سیتوتروفوبلاست ستون‌های سلولی نفوذ کننده به درون سین‌سیشیوم می‌سازند. این ستون‌ها توسط سین‌سیشیوم احاطه شده و پرزهای اولیه نامیده می‌شود. تا انتهای هفته دوم، بلاستوسیست کاملاً محصور شده و شکاف سطحی محل لانه‌گزینی در مخاط رحم بهبود می‌یابد (شکل ۴-۶).

همزمان با این اتفاقات، توده سلولی درونی یا امبریوبلاست به (۱) اپی‌بلاست و (۲) هایپوبلاست تمایز می‌یابد که مجموعاً صفحه دولایه را تشکیل می‌دهند (شکل ۴-۶). سلول‌های اپی‌بلاست به آمنیوبلاست‌ها تبدیل شده و حفره آمنیون را که در قسمت فوقانی لایه اپی‌بلاست قرار دارد، آستر می‌کنند. سلول‌های هایپوبلاست در امتداد غشاء خارج سلومی قرار داشته و با یکدیگر کیسه زرده ابتدائی را احاطه می‌کنند (شکل ۴-۴). تا پایان هفته دوم، مزودرم خارج رویانی، فضای بین تروفوبلاست (در خارج) و آمنیون و غشاء خارج سلومی (در داخل) را پر می‌کند. با ظاهر شدن حبابچه‌ها (واکوئل‌ها) در این بافت، سلوم (حفره) خارج رویانی یا حفره کوریونی ایجاد می‌شود (شکل ۴-۶). مزودرم خارج رویانی پوشاننده سیتوتروفوبلاست و آمنیون را مزودرم سوماتیک (پیکری) خارج رویانی و مزودرم خارج رویانی پوشاننده کیسه زرده را مزودرم اسپلانکتیک (احشایی) خارج رویانی می‌نامند (شکل ۴-۶).

هفته دوم تکوین به نام هفته دوتایی‌ها معروف است:

۱. تروفوبلاست به دو لایه سیتوتروفوبلاست و سین‌سیشیوتروفوبلاست تمایز می‌یابد.

فصل ۵

هفته سوم تکوین:

صفحه زایای سه لایه‌ای



■ گاسترولاسیون: تشکیل مزودرم و اندودرم رویانی

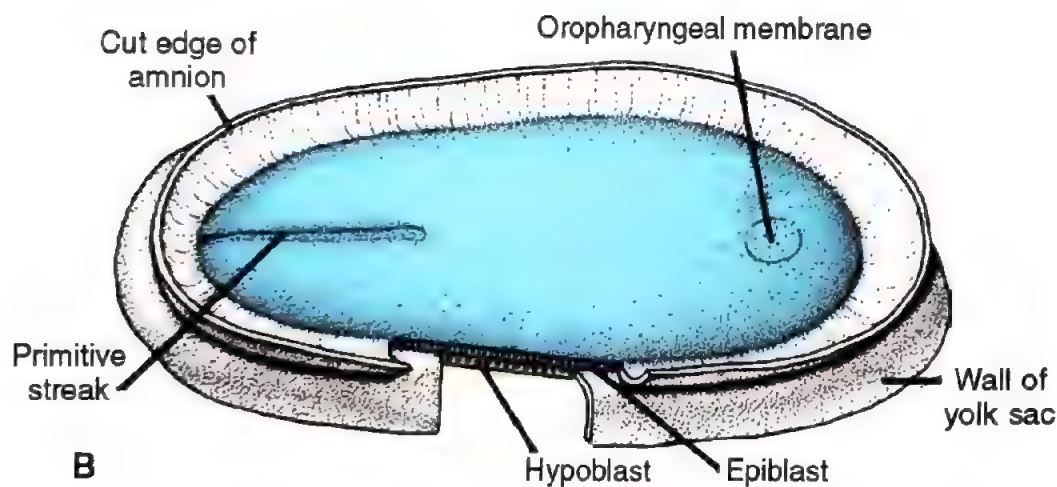
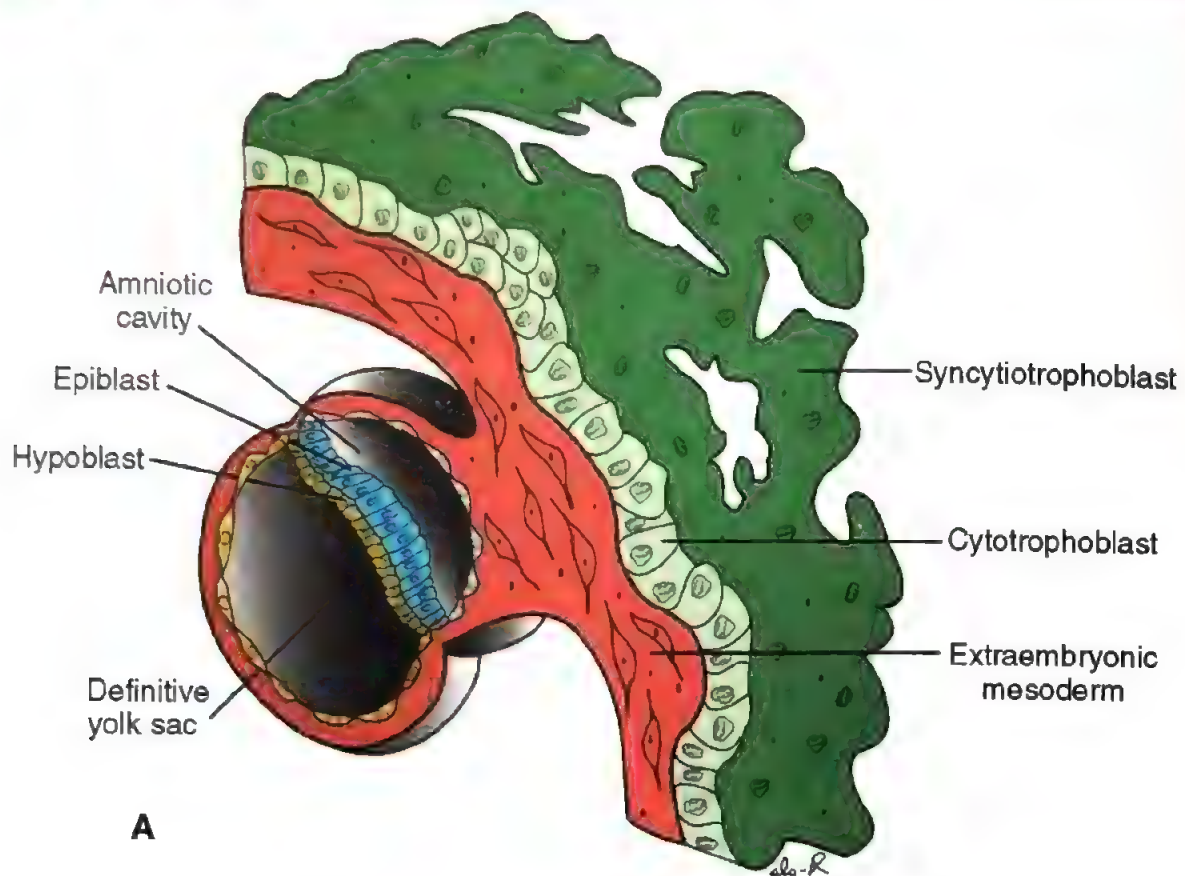
شاخص‌ترین رویداد در هفته سوم حاملگی، گاسترولاسیون (gastrulation) است. در طی گاسترولاسیون هر سه لایه زایا یعنی اکتودرم (ectoderm)، مزودرم (mesoderm) و اندودرم (endoderm) در رویان ایجاد می‌گردند. گاسترولاسیون با تشکیل شیار ابتدائی (primitive streak) در سطح اپی‌بلاست شروع می‌شود (شکل‌های ۵-۱ و ۵-۲A). در ابتدا این شیار حدود مشخصی ندارد (شکل ۵-۱)، ولی در رویان ۱۶-۱۵ روزه به وضوح و به صورت یک شیار باریک با مناطق نسبتاً برجسته در دو طرف قابل رؤیت است. انتهای سری این شیار، گره ابتدائی (primitive node) نام دارد که شامل یک منطقه نسبتاً برجسته‌ای است که گودی ابتدائی (primitive pit) کوچکی را احاطه می‌کند (شکل ۵-۲). سلول‌های اپی‌بلاست به سمت شیار ابتدائی مهاجرت می‌کنند (شکل ۵-۲). سلول‌ها با رسیدن به ناحیه شیار ابتدائی، بطری شکل شده و از اپی‌بلاست جدا می‌شوند و به زیر آن می‌لغزند (شکل ۵-۲B,C). به این حرکت رو به داخل، اینواژیناسیون (invagination) گفته می‌شود. حرکت و اختصاصی شدن سلول‌ها، توسط عامل رشد فیبروبلاست ۸ (fibroblast growth factor 8: FGF8) مترشح از سلول‌های خود شیار کنترل می‌گردد. این عامل رشد، حرکت سلول را با کاهش ای - کاده‌رین (E-cadherin) کنترل می‌کند. ای - کاده‌رین پروتئینی است که به طور طبیعی سلول‌های اپی‌بلاست را به یکدیگر متصل می‌سازد. سپس FGF8 با تنظیم کردن بیان *BRACHYURY (T)* تبدیل شدن سلول‌ها به مزودرم را

کنترل می‌کند. هنگامی که سلول‌ها اینواژینه شدند، برخی از آنها هاپیوبلاست را جابجا کرده و اندودرم رویانی را می‌سازند. سایر سلول‌ها نیز بین اپی‌بلاست و اندودرم تازه تشکیل شده قرار می‌گیرند تا مزودرم را بسازند. سلول‌هایی که در اپی‌بلاست باقی می‌مانند، اکتودرم را تشکیل می‌دهند. بنابراین اپی‌بلاست در طی روند گاسترولاسیون منشأ تمام لایه‌های زایا می‌شود (شکل ۵-۲B). تمام سلول‌های این لایه‌ها، به تمامی بافت‌ها و ارگان‌های رویان تبدیل خواهند شد.

سلول‌ها با نفوذ بیشتر بین لایه‌های اپی‌بلاست و هاپیوبلاست در جهت طرفی و سری پخش می‌شوند (شکل ۵-۲). به تدریج، این سلول‌ها از حدود صفحه زایا فراتر رفته و با مزودرم خارج رویانی پوشاننده کیسه زرده و آمنیون تماس برقرار می‌کنند. در مسیر سری، سلول‌ها از دو طرف صفحه پره کوردال (prechordal plate) عبور می‌کنند. صفحه پره کوردال در بین نوک نوتوکورد (notochord) و غشاء دهانی - حلقی (buccopharyngeal membrane) تشکیل می‌شود. این صفحه از برخی از اولین سلول‌هایی که از طریق گره ابتدائی در خط وسط و در مسیر سری مهاجرت کرده‌اند، منشأ گرفته است. در مراحل بعد، صفحه پره کوردال باعث القای تشکیل مغز قدامی (forebrain) خواهد شد (شکل‌های ۵-۲ و ۵-۳). غشاء دهانی - حلقی در انتهای سری صفحه زایا، منطقه کوچکی از سلول‌های اکتودرم و اندودرم است که به طور محکم به یکدیگر چسبیده‌اند و در آینده سوراخ حفره دهان را خواهد ساخت.

■ تشکیل نوتوکورد

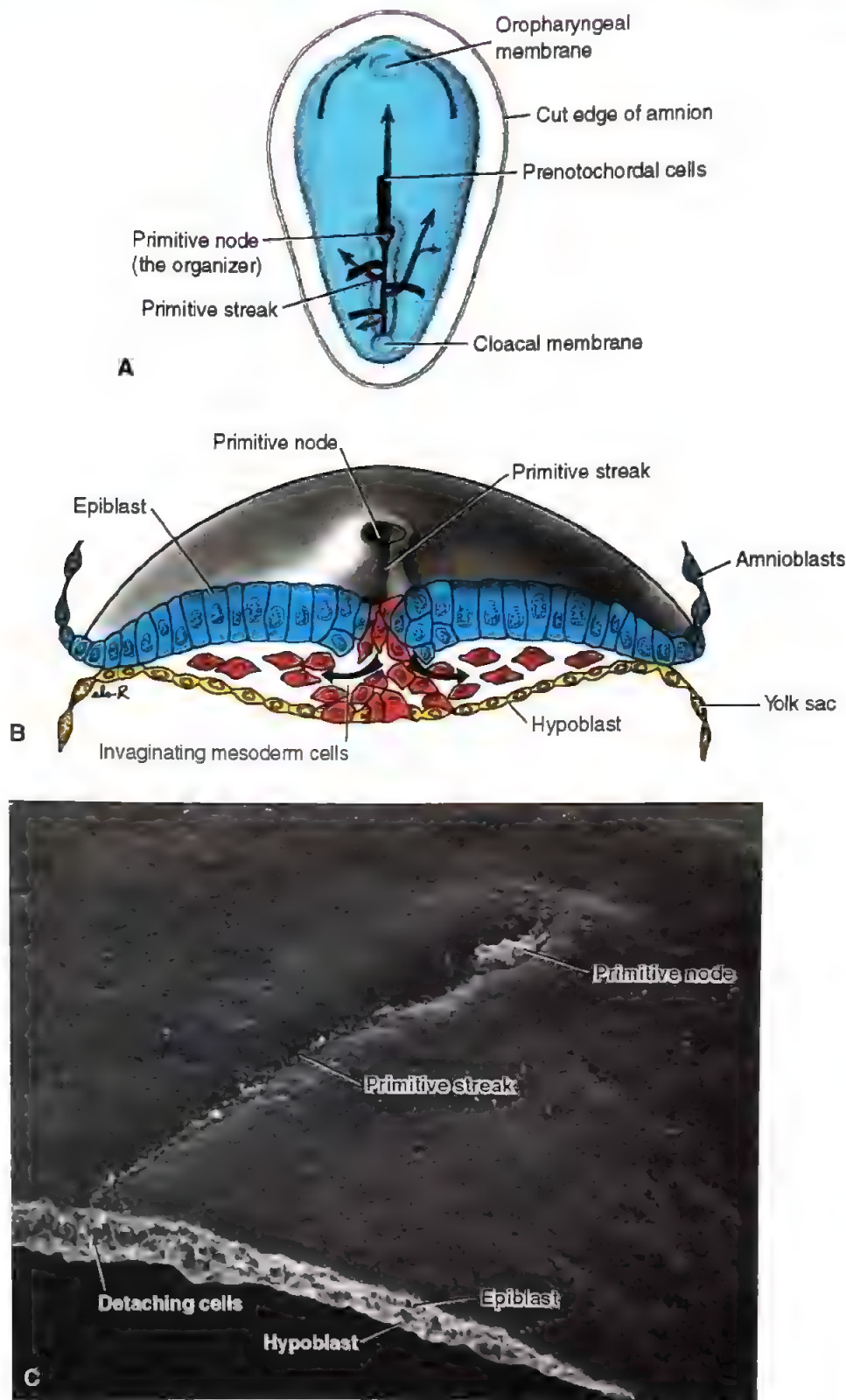
سلول‌های پیش‌نوتوکوردی (prenotochordal cells) در



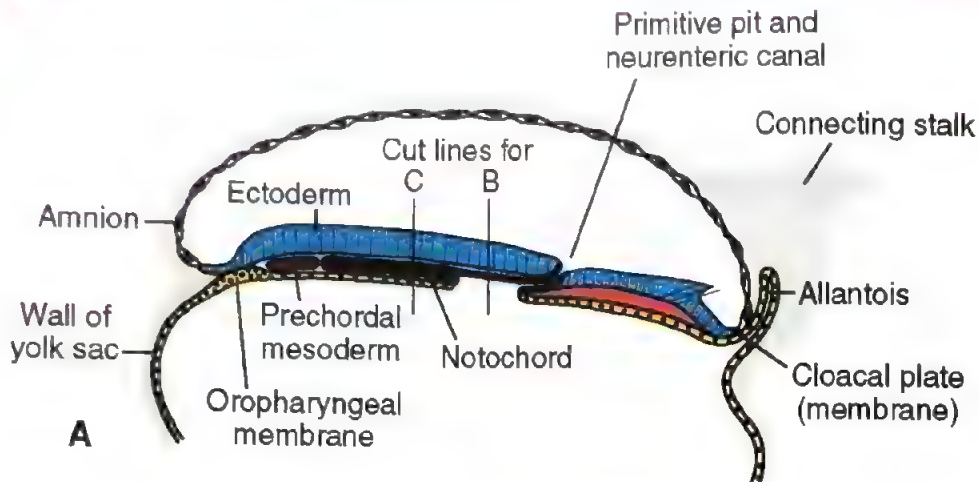
شکل ۵-۱. A. محل لانه‌گزینی در انتهای هفته دوم. B. نمای صفحه زایا در انتهای هفته دوم تکوین. حفره آمنیون باز شده است تا نمای پشتی اپی‌بلاست مشخص گردد. هایپوبلاست و اپی‌بلاست در تماس با یکدیگر هستند و شیار ابتدائی یک شیار کم عمق در ناحیه دمی رویان است.

نوتوکوردی (notochordal plate) به وجود می‌آید (شکل ۵-۳B). همزمان با جایگزین شدن هایپوبلاست به وسیله سلول‌های اندودرم در حال حرکت به درون شیار، سلول‌های صفحه نوتوکوردی تکثیر یافته و از اندودرم جدا می‌گردند. سپس این سلول‌ها، یک طناب توپر سلولی به نام نوتوکورد نهایی

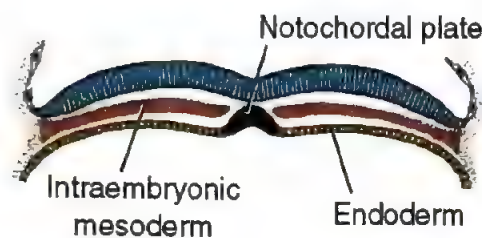
محل گره ابتدائی اینواژینه می‌شوند و پس از طی مسیر در جهت سری، به صفحه پره‌کوردی (prechordal plate) می‌رسند (شکل ۵-۳). سلول‌های پیش‌نوتوکوردی در هایپوبلاست فرو می‌روند، به طوری که برای مدت کوتاهی، خط وسط رویان متشکل از دو لایه سلول خواهد بود طوری که صفحه



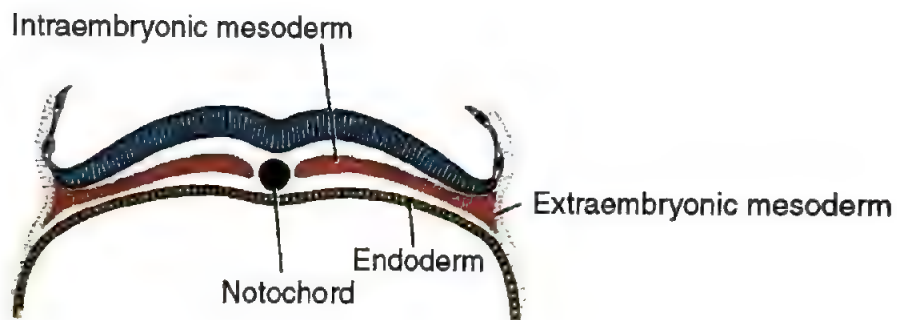
شکل ۲-۵.۸. نمای پشتی صفحه زایای یک رویان ۱۶ روزه که حرکت سلول‌های سطحی اپی‌بلاست (خطوط سیاه پررنگ) از طریق شیار و گره ابتدائی و مهاجرت سلول‌ها بین هایپوبلاست و اپی‌بلاست (خطوط شکسته) را نشان می‌دهد. B. مقطع عرضی ناحیه سری شیار در روز ۱۵ که اینواژیناسیون سلول‌های اپی‌بلاست را نشان می‌دهد. اولین سلول‌هایی که به درون حرکت می‌کنند، جای هایپوبلاست را گرفته و اندودرم نهایی را ایجاد می‌کنند. هنگامی که اندودرم نهایی تشکیل شد، اپی‌بلاست‌های درون رفته مزودرم را تشکیل می‌دهند. C. نمای پشتی یک رویان که گره و شیار ابتدائی و مقطع عرضی شیار ابتدائی را نشان می‌دهند. این نما مشابه نمایی است که در شکل B دیده می‌شود؛ پیکان: سلول‌های اپی‌بلاست جدا شده در شیار اولیه.



A



B



C

شکل ۳-۵. تصاویر شماتیک تشکیل نوتوکورد (طناب پشتی) که در آن سلول‌های پیش نوتوکوردی از طریق شیار ابتدایی مهاجرت کرده و با سلول‌های اندودرم درهم فرو می‌روند تا صفحه نوتوکوردی را تشکیل دهند. این سلول‌ها در نهایت از اندودرم جدا می‌شوند و نوتوکورد نهایی را می‌سازند. از آنجایی که این وقایع از سر به دم اتفاق می‌افتند، بخش‌هایی از نوتوکورد نهایی ابتدا در ناحیه سر تشکیل می‌شوند. A. تصویر مقطع سائیتال یک رویان ۱۷ روزه. سری‌ترین بخش نوتوکورد تشکیل شده است، در حالی که سلول‌های پیش نوتوکوردی در ناحیه دم در اندودرم ادغام شده تا صفحه نوتوکوردی ایجاد شود. توجه کنید که برخی سلول‌ها به قدام نوتوکورد مهاجرت می‌کنند. این سلول‌های مزودرمی صفحه پره کوردی را می‌سازند که در القای مغز قدامی شرکت می‌کنند. B. مقطع شماتیک از ناحیه صفحه نوتوکوردی. به زودی صفحه نوتوکوردی از اندودرم جدا شده و نوتوکورد نهایی را خواهد ساخت. C. تصویر شماتیک از نوتوکورد نهایی.

شدن ناحیه دمی شیار ابتدایی ایجاد می‌شود. سلول‌های نوتوکوردی و پیش‌نوتوکوردی در جهت سری به سوی صفحه پره کوردی (ناحیه‌ای دقیقاً در موقعیت دمی غشاء دهانی - حلقی) و در جهت دمی به سوی گودی اولیه پیش می‌روند. در جایی که حفره اولیه در اپی‌بلاست ایجاد فرورفتگی می‌کند، کانال عصبی-

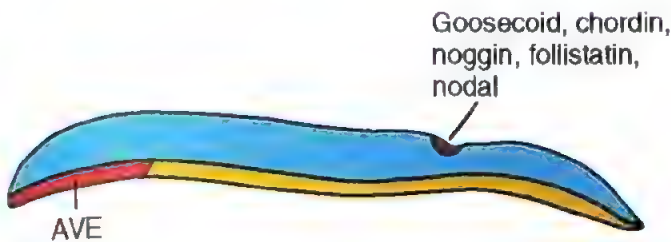
(definitive notochord) را می‌سازند (شکل ۳C-۵). نوتوکورد در زیر لوله عصبی قرار دارد و به عنوان مرکز پیام‌رسانی برای القای اسکلت محوری عمل می‌کند. به علت اینکه طولی شدن نوتوکورد یک روند پویا است، بنابراین انتهای سری نوتوکورد در ابتدا تشکیل شده و مناطق دمی آن پس از تشکیل

روده‌ای (neurenteric canal) به طور موقت حفرات آمینیون و کیسه زرده را به هم متصل می‌کند (شکل ۵-۳A).

غشاء کلوآکی (cloacal membrane) در انتهای دمی صفحه رویانی تشکیل می‌شود (شکل ۵-۲A). این غشاء که از نظر ساختار مشابه غشاء دهانی - حلقی است، از سلول‌های اکتودرم و اندودرم که به طور محکم به یکدیگر متصل شده‌اند و هیچ لایه مزودرمی در آن وجود ندارد، تشکیل شده است. وقتی غشاء کلوآکی ظاهر می‌شود، در دیواره خلفی کیسه زرده یک بیرون‌زدگی (diverticulum) کوچک دیده می‌شود که به درون ساقه اتصال دهنده کشیده می‌شود. این بیرون‌زدگی که به آن دیوورتیکول آلانتوآنتریک (allantoenteric diverticulum) یا آلانتوئیس (allantosis) گفته می‌شود، در حدود روز شانزدهم تکوین ظاهر می‌شود (شکل ۵-۳A). هر چند که در برخی مهره‌داران پست‌تر، آلانتوئیس به عنوان محل جمع‌آوری مواد دفعی دستگاه کلیوی عمل می‌کند، ولی در انسان به طور ناقص و ابتدایی باقی می‌ماند و ممکن است در ایجاد ناهنجاری‌های تکوینی مثانه دخالت داشته باشد (فصل ۱۶ را ببینید).

■ شکل‌گیری محورهای بدن

شکل‌گیری محورهای بدن (body axes) که شامل محورهای قدامی - خلفی (A-P؛ سری - دمی)، پشتی - شکمی (D-V) و چپ - راست (L-R) می‌باشد، در اوایل دوره رویان‌زایی رخ می‌دهد و احتمال دارد در طی اواخر مرحله مورولا تا مرحله بلاستوسیست تکوین با ایجاد محورهای A-P و D-V (که قبل از محور L-R اختصاصی می‌شوند) آغاز گردد. در مرحله بلاستوسیست، محور A-P ایجاد شده و سلول‌هایی که قرار است اندودرم احشایی قدامی (anterior visceral endoderm: AVE) را در انتهای سری لایه اندودرم صفحه دولایه ایجاد کنند (شکل ۵-۴)، به سمت ناحیه‌ای که سر را به وجود خواهد آورد، مهاجرت می‌کنند. در مرحله صفحه دولایه، سلول‌ها در AVE، ژن‌های ضروری برای تشکیل سر شامل عوامل رونویسی *OTX2*، *LIM1* و *HESX1* و عوامل ترشح شده *cerberus* و *lefty1* (اعضای خانواده $TGF-\beta$) که فعالیت *nodal* (عضوی از خانواده $TGF-\beta$) را مهار می‌کنند، انتهای سری رویان را تعیین می‌کنند. فقدان *cerberus* و *lefty1* در انتهای دمی رویان باعث ادامه بیان *nodal* در این ناحیه



شکل ۵-۴. مقطع سائیتال از گره و شیار ابتدایی که الگوی بیان ژن‌های تنظیم‌کننده محورهای سری - دمی و پشتی - شکمی را نشان می‌دهد. سلول‌های انتهایی سری آینده رویان در اندودرم قدامی احشایی (AVE)، عوامل رونویسی *OTX2*، *LIM1* و *HESX1* و عامل ترشح شده *cerberus* که در تکوین سر و ایجاد ناحیه سری شرکت می‌کنند، را بیان می‌کنند. هنگامی که شیار تشکیل شد و گاسترولاسیون پیشرفت کرد، BMP4 که از صفحه زایای دولایه‌ای ترشح می‌شود، به همراه FGF برای شکمی کردن مزودرم جهت ایجاد مزودرم بینایی و مزودرم صفحه جانبی عمل می‌کند. *GOOSECOID* که در گره بیان می‌شود، بیان *CHORDIN* را تنظیم می‌کند و این محصول ژنی به همراه نوگین و فولیستاتین، برخلاف فعالیت BMP4 عمل کرده و مزودرم را در جهت پشتی به سمت نوتوکورد و مزودرم مجاور محوری برای تشکیل ناحیه سر، هدایت می‌کند. بعداً بیان ژن *BRACHYURY [T]* برخلاف BMP4 عمل می‌کند تا مزودرم در ناحیه دمی رویان جهت ایجاد نوتوکورد و مزودرم کنار محوری، پشتی شود.

می‌شود. این پیام نیز باعث ایجاد و حفظ شیار ابتدایی می‌شود (شکل ۵-۴). هنگامی که شیار ساخته شد، *NODAL* باعث تنظیم افزایشی (upregulation) تعدادی از ژن‌های مسئول تشکیل مزودرم پشتی و شکمی و ساختارهای سری و دمی می‌شود.

عضو دیگری از خانواده $TGF-\beta$ تحت عنوان پروتئین شکل دهنده استخوان ۴ (*BMP4*)، در تمام صفحه رویانی ترشح می‌شود (شکل ۵-۴). در حضور این پروتئین و عامل رشد فیبروبلاست (*FGF*)، مزودرم شکمی شده و در تشکیل کلیه‌ها (مزودرم بینایی)، خون و مزودرم دیواره بدن (مزودرم صفحه جانبی) مشارکت می‌کند. در حقیقت، اگر فعالیت *BMP4* توسط ژن‌های بیان شده در گره متوقف نگردد، کل مزودرم شکمی خواهد شد. به همین دلیل، گره یک سازمان دهنده (organizer) است. این موضوع توسط هانس اسپمان (Hans



شکل ۵-۵. دوقلوهای به هم چسبیده. اگر ژن *GOOSECOID* در رویان قورباغه بیش از حد بیان شود، باعث به دنیا آمدن نوزاد دو سر می‌شود. احتمال دارد بیان بیش از حد این ژن دلیل ایجاد شدن چنین دوقلوهای به هم چسبیده باشد.

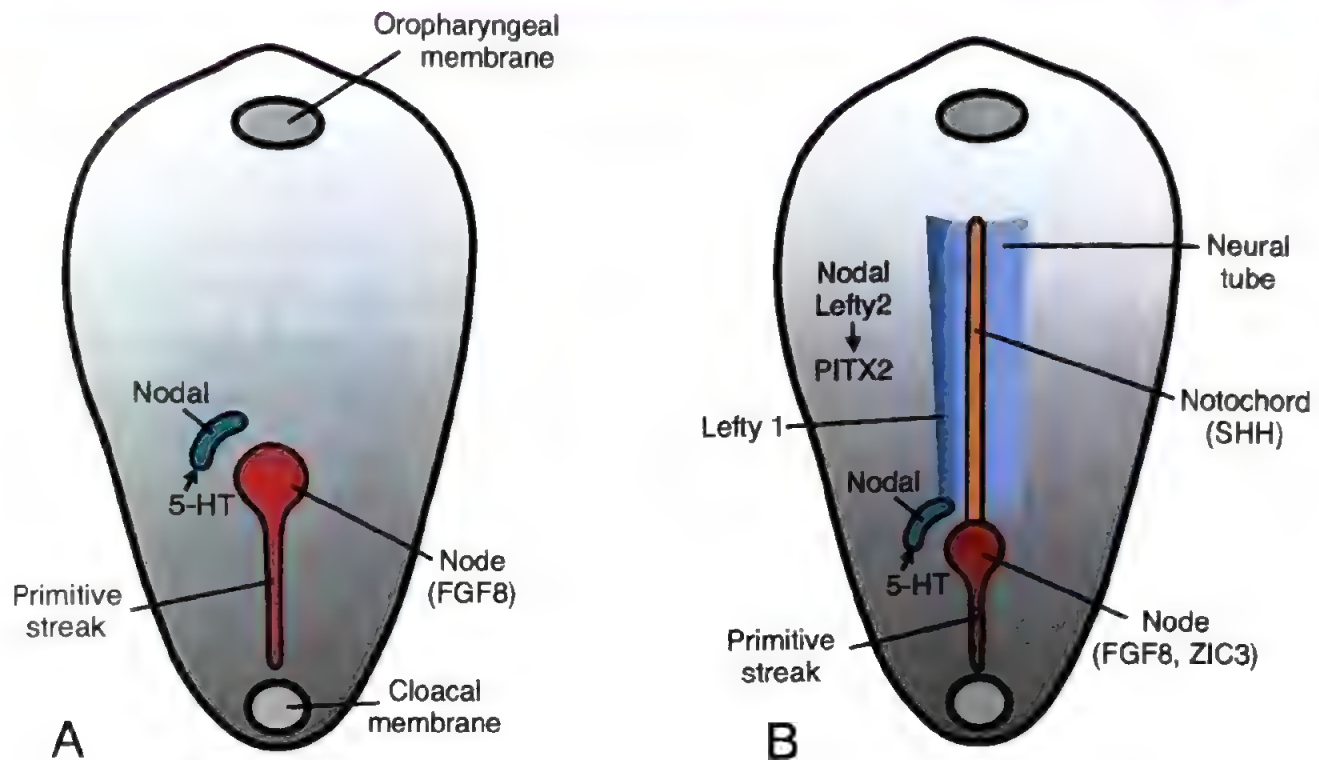
پیام‌رسان و ژن‌ها، هماهنگ می‌گردد. وقتی شیار ابتدائی ظاهر می‌شود، عامل رشد فیبروبلاست ۸ (*FGF8*) توسط سلول‌های گره و شیار ابتدائی ترشح شده و بیان *NODAL* را القاء می‌کند (شکل ۵-۶A). سپس بیان *NODAL* در اثر تجمع *سروتونین (5-HT)* در سمت چپ، به سمت چپ محدود می‌شود. افزایش غلظت *5-HT* در سمت چپ، بیان عامل رونویسی *MAD3* را فعال می‌کند. این عامل نیز بیان *NODAL* را به سمت چپ گره ابتدائی محدود می‌کند (شکل ۵-۶B). ژن‌های خط وسط مثل *ZIC3* و *LEFTY1* (*SHH*) *SONIC HEDGEHOG* (ژنی بر روی کروموزوم X که یک عامل رونویسی *zing finger* را کد می‌کند)، در ایجاد خط وسط بدن دخالت دارند. البته این ژن‌ها از بیان *NODAL* در سمت راست جلوگیری می‌کنند. در نهایت پروتئین *Nodal* در مزودرم صفحه جانبی یک آبشار پیام‌رسانی شروع می‌کند که شامل *LEFTY1* برای تنظیم

(*Spemann*) مطرح گردید. او اولین کسی بود که این فعالیت را در لبه پشتی بلاستوپور (*blastopore*) [ساختاری مشابه گره ابتدائی] در رویان‌های زنبوپس (*Xenopus* [نوعی قورباغه]) توصیف کرد. بنابراین، *CHORDIN* [فعال شده توسط عامل رونویسی *GOOSECOID*، *noggin* و *folliculin*، آنتاگونیست فعالیت *BMP4* هستند. در نتیجه، مزودرم سری در جهت پشتی و به درون نوتوکورد، سومیت‌ها و سومیتومرها می‌رود (شکل ۴-۵). بعداً این سه ژن در نوتوکورد بیان شده و در القای عصبی در منطقه سری نقش مهمی را ایفاء می‌کنند.

همان طور که گفته شد، *Nodal* در ایجاد و حفظ شیار ابتدائی دخالت دارد. به طور مشابهی، *HNF-3β* گره را حفظ کرده و بعداً اختصاصی شدن منطقه‌ای در مغز قدامی و مغز میانی را القاء می‌کند. بدون *HNF-3β*، گاسترولاسیون رویان ناقص بوده و ساختارهای مغز قدامی و مغز میانی وجود نخواهد داشت. همان طور که قبلاً ذکر شد، *GOOSECOID* مهارکننده‌های *BMP4* را فعال کرده و در تنظیم تکوین سر شرکت می‌کند. القای بیان بیش از حد یا کمتر از حد این ژن در حیوانات آزمایشگاهی منجر به بدشکلی‌های شدید منطقه سر مثل دو سر (شکل ۵-۵) می‌گردد.

تنظیم تشکیل مزودرم پشتی در نواحی میانی و دمی رویان توسط ژن *BRACHYURY (T)* بیان شده در گره، سلول‌های پیش‌ساز نوتوکورد و نوتوکورد کنترل می‌شود. این ژن برای مهاجرت سلول‌ها از طریق شیار ابتدائی ضروری است. *BRACHYURY* با کد کردن یک پروتئین متصل به توالی خاصی از DNA، به عنوان یک عامل رونویسی عمل می‌کند. بخش متصل به DNA (*DNA-binding domain*) به نام جعبه *T (T-box)* معروف است. در خانواده جعبه *T*، بیش از ۲۰ ژن وجود دارد. بنابراین تشکیل مزودرم در این مناطق به محصول این ژن بستگی داشته و عدم وجود آن منجر به کوتاه شدن محور رویانی [دیس‌ژنزی ناحیه دمی (*caudal dysgenesis*)] می‌گردد. درجه کوتاهی به زمانی که کمبود پروتئین رخ داده است، بستگی دارد.

یک طرفه‌شدگی (*laterality*) یا سمت‌گزینی چپ - راست (*L-R sidedness*) نیز در اوایل تکوین شکل می‌گیرد. به طور طبیعی، ارگان‌های زیادی مثل قلب، ریه‌ها، لوله گوارش ابتدائی، طحال، معده و کبد غیرقرینه هستند. تعیین موقعیت این ارگان‌ها و ایجاد عدم تقارن آنها توسط آبشاری از مولکول‌های

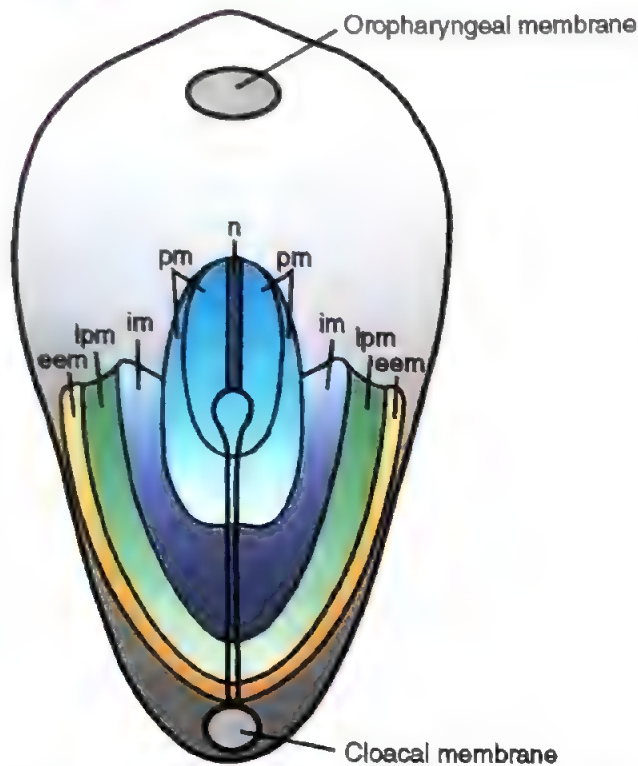


شکل ۵-۶. نماهای پشتی صفحه زایا که الگوهای بیان ژنی مسئول ایجاد محور چپ - راست بدن را نشان می‌دهد. A. عامل رشد فیبروبلاست ۸ (FGF8) که توسط گره و شیار ابتدائی ترشح می‌شود، باعث بیان *Nodal* که عضوی از ابر خانواده عامل تغییر شکل دهنده رشد بتا ($TGF-\beta$) است، می‌گردد. B. غلظت نوروترانسمیتر سروتونین (5-HT) در سمت چپ افزایش می‌یابد و پیام‌هایی از طریق عامل رونویسی *MAD3* جهت محدود کردن بیان *Nodal* به سمت چپ گره، می‌فرستد. آنزیم تخریب کننده 5-HT تحت عنوان مونوآمین اکسیداز (monoamine oxidase: MAO) در سمت راست گره ابتدائی بیان شده و کمک می‌کنند تا غلظت 5-HT در آن سمت پایین باشد. سپس *Nodal* یک آبخار پیام‌رسانی که منجر به بیان ژن اصلی چپ کننده [یک عامل رونویسی به نام *PITX2*] می‌شود، آغاز می‌کند. *LEFTY1* و *SONIC HEDGEHOG* به سمت خط وسط به ترتیب در مزودرم صفحه جانبی و نوتوکورد بیان می‌شوند و ممکن است به صورت سدهای خط وسط (midline barriers) عمل کنند و همچنین بیان ژن‌های سمت چپ کننده را در سمت راست سرکوب کنند. ژن‌های درگیر در ایجاد سمت راست عمدتاً ناشناخته‌اند، ولی ممکن است عامل رونویسی *SNAIL* ژن‌های پایین دست مهم برای این روند را تنظیم کند.

(laterality) می‌باشد) دارد. 5-HT در سمت چپ بدن تجمع می‌یابد. این مسئله نیز *MAD3* را فعال می‌کند و پیام‌رسانی *Nodal* را به سمت چپ محدود می‌کند (شکل ۵-۶B). مطالعات بر روی حیوانات نشان داده است که پیام‌رسانی 5-HT تغییر یافته، می‌تواند منجر به آینه‌ای قرارگرفتن احشاء (situs inversus)، دکستروکاردی، ناهنجاری‌های قلبی و انواعی از نقایص هنگام تولد مرتبط با یک طرفه‌شدگی (سمت‌گزینی) به نام هتروتاکسی (heterotaxy) شود. علاوه بر این مطالعات اپیدمیولوژی نشان می‌دهند که اختلالات مشابهی در انسان در صورت نقص در پیام‌رسانی 5-HT (به وسیله عوامل دارویی) اتفاق می‌افتد (به نکات بالینی صفحات بعد رجوع کنید). ژن‌های تنظیم کننده تکوین سمت راست به خوبی شناخته

افزایشی *PITX2* می‌باشد (شکل ۵-۶B). *PITX2* یک عوامل رونویسی حاوی هومئوباکس است که ژن اصلی (master gene) مسئول تشکیل سمت چپ بدن می‌باشد. همچنین این ژن در سمت چپ قلب، معده و پیش‌سازهای لوله گوارش بیان می‌شود به طوری که این ارگان‌ها موقعیت غیرقرینه خود را کسب می‌کنند. بیان نابجای ژن *PITX2* (به طور مثال در سمت راست)، منجر به نواقص یک‌طرفه‌شدگی و سمت‌گزینی (laterality defects) می‌گردد (مثل سیتوس اینورتوس و دکستروکاردی [جابجایی قلب به سمت راست]) (به نکات بالینی صفحات بعد رجوع کنید).

لازم به ذکر است که نوروترانسمیتر سروتونین (5-HT) نقش حیاتی در این آبخار پیام‌رسانی (که تعیین کننده جهت بدن



شکل ۵-۷. نمای پشتی صفحه زایا که شیار ابتدائی و سرنوشت نهایی سلول‌های اپی‌بلاست را نشان می‌دهد. نواحی خاصی از اپی‌بلاست از نواحی مختلف گره و شیار جهت تشکیل مزودرم مهاجرت می‌کنند. به طوری که سلول‌هایی که از سری‌ترین بخش گره مهاجرت می‌کنند، نوتوکورد، سلول‌هایی که از بخش خلفی گره و سری‌ترین بخش شیار مهاجرت می‌کنند، مزودرم کنار محوری (سومیتومرها و سومیت‌ها)، سلول‌هایی که از قسمت میانی شیار مهاجرت می‌کنند، مزودرم بینابینی (دستگاه ادراری - تناسلی)، سلول‌هایی که از بخش دمی‌تر شیار مهاجرت می‌کنند، مزودرم صفحه جانبی (جدار بدن) و سلول‌هایی که از دمی‌ترین بخش شیار مهاجرت می‌کنند، مزودرم خارج رویانی (کوریون) را ایجاد خواهند کرد.

سرعت کوچک شده و بزودی از بین می‌رود.

شیار اولیه در انتهای دمی صفحه رویانی با تأمین کردن سلول‌های جدید تا پایان هفته چهارم، نقش مهمی را در تکوین رویان بازی می‌کند. در قسمت سری، اختصاصی شدن از لایه‌های زایا از اواسط هفته سوم ولی در قسمت دمی از پایان هفته چهارم آغاز می‌شود. بنابراین گاسترولاسیون (تشکیل لایه‌های زایا) در قسمت دمی ادامه می‌یابد در حالی که ساختارهای سری در حال تمایز هستند. این امر باعث می‌شود که جنین به صورت سری - دمی تکوین یابد.

نشده‌اند، ولی با این حال بیان عامل رونویسی *SNAIL* محدود به مزودرم صفحه جانبی سمت راست است و احتمالاً ژن‌های مؤثر مسئول شکل‌گیری سمت راست بدن را تنظیم می‌کند. اینکه چرا آبشار در سمت چپ آغاز می‌شود، هنوز معلوم نیست. ولی ممکن است دلیل آن وجود مژک‌های (cilia) موجود بر روی سلول‌های گره ابتدائی باشد که با زنش خود شیب غلظتی Nodal را در سمت چپ به وجود می‌آورند و یا به دلیل ایجاد شیب پیام‌رسانی ایجاد شده توسط اتصالات سوراخ‌دار (gap junctions) و انتقال یون‌های کوچک باشد.

■ نقشه نهایی ایجاد شده در طی کاسترولاسیون

نواحی از اپی‌بلاست که از طریق شیار ابتدائی مهاجرت کرده و وارد مناطق جدید می‌شوند، دارای نقشه و سرنوشت نهایی تعیین شده هستند (شکل ۵-۷). برای مثال، سلول‌هایی که وارد منطقه سری گره می‌شوند، به صفحه پره‌کوردی و نوتوکورد تبدیل می‌شوند؛ سلول‌هایی که از لبه جانبی گره و انتهای سری شیار اولیه عبور می‌کنند، به مزودرم کنار محوری (paraxial mesoderm)، سلول‌هایی که از وسط شیار مهاجرت می‌کنند به مزودرم بینابینی (intermediate mesoderm) و سلول‌هایی که از منطقه دمی‌تر شیار عبور می‌کنند، به مزودرم صفحه جانبی (lateral plate mesoderm) تبدیل می‌شوند. سلول‌هایی که در نهایت از دمی‌ترین منطقه شیار مهاجرت می‌کنند، در مزودرم خارج رویانی [منبع دیگر این بافت، کیسه زرده ابتدائی (هایپوبلاست) است] شرکت می‌کنند.

■ رشد صفحه رویانی

صفحه رویانی در ابتدا پهن و تقریباً گرد است، ولی به تدریج طولیل شده و قسمت سری آن پهن و قسمت دمی آن باریک می‌شود (شکل ۵-۲A). گسترش صفحه رویانی اساساً در منطقه سری صورت می‌گیرد؛ منطقه شیار ابتدائی کم و بیش، به همان اندازه اولیه باقی می‌ماند. رشد و طولیل شدن قسمت سری صفحه به علت مهاجرت پیوسته سلول‌ها از منطقه شیار ابتدائی در جهت سری به وجود می‌آید. اینواژیناسیون سلول‌های سطحی در شیار ابتدائی و مهاجرت بعدی آنها به سمت جلو و طرفین، تا پایان هفته چهارم ادامه می‌یابد. در این مرحله، شیار ابتدائی دچار تغییرات تحلیل رونده‌ای می‌شود، به طوری که به

تراتولوژیس مرتبط با گاسترولاسیون

آغاز هفته سوم تکوین، زمانی که گاسترولاسیون شروع می‌شود، مرحله بسیار حساسی برای ایجاد آسیب‌های تراتولوژی می‌باشد. در این زمان، سرنوشت نهایی دستگاه‌های مختلف بدن مثل چشم‌ها و پیش‌ساز مغز تعیین می‌شود. ممکن است این جمعیت سلولی توسط عوامل تراتوژن آسیب ببینند. به عنوان مثال، مطالعات در مدل‌های حیوانی نشان می‌دهند که مقادیر بالای الکل در این مرحله، سلول‌های موجود در قدام خط میانی صفحه زایا را از بین برده و باعث نقص در خط میانی ساختارهای جمجمه‌ای - صورتی (craniofacial) می‌گردد که منجر به حالت **هولوپروزنسفال** (holoprosencephaly) می‌شود (فصل ۱۷ را ببینید). در چنین کودکانی، مغز قدامی کوچک بوده و دو بطن جانبی مغز غالباً به هم پیوسته و یک بطن منفرد را به وجود می‌آورند. چشم‌ها نیز به هم نزدیک هستند [هیپوتلوریزم (hypotelorism)]. از آنجایی که این مرحله ۲ هفته پس از لقاح است، حدوداً با چهارمین هفته پس از آخرین خونریزی قاعدگی مصادف می‌شود، بنابراین ممکن است فرد باردار از حامله بودن خود اطلاع نداشته باشد و این تصور را داشته باشد که قاعدگی‌اش به تأخیر افتاده و به زودی شروع خواهد شد. در نتیجه ممکن است احتیاط‌های لازم را که در حالت طبیعی با دانستن حاملگی رعایت می‌شوند، رعایت نکند.

ممکن است گاسترولاسیون توسط ناهنجاری‌های ژنتیکی و آسیب‌های مواد سمی مختل شود. در دیس ژنری **دمی** (caudal dysgenesis) [سیرنوملیا] مزودرم به حد کافی در دمی‌ترین منطقه رویان تشکیل نمی‌شود. به علت اینکه این مزودرم در تشکیل اندام‌های تحتانی، دستگاه ادراری - تناسلی (مزودرم بینابینی) و مهره‌های کمری و خاجی (lumbosacral vertebrae) شرکت می‌کند، بنابراین در ساختارهای این ناحیه، ناهنجاری دیده می‌شود.

افراد مبتلا، طیف متغیری از نواقص را نشان می‌دهند که شامل هیپوپلازی و جوش خوردن اندام‌های تحتانی، ناهنجاری‌های مهره‌ای، عدم تشکیل کلیه‌ها (renal agenesis)، مقعد بدون سوراخ (imperforate anus) و ناهنجاری‌های ارگان‌های تناسلی می‌باشند (شکل ۵-۸۸, B). این وضعیت در انسان با دیابت مادر و سایر علل

همراه است. در موش‌ها ناهنجاری‌های ژن‌های *WNT BRACHYURY (T)* و *ENGRAILED* فنوتیپ مشابهی را به وجود می‌آورد.

تومورهای همراه با گاسترولاسیون

گاهی اوقات بقایای شیار ابتدائی در ناحیه خاجی - دنبالچه‌ای (sacrocoxygeal region) باقی می‌ماند. این مجموعه‌های سلولی پرتوان (pluripotent)، تکثیر پیدا کرده و تومورهایی به نام **تراتوماهای خاجی - دنبالچه‌ای** (sacrocoxygeal teratomas) را به وجود می‌آورند که معمولاً حاوی بافت‌های مشتق شده از هر سه لایه زایا هستند (شکل ۹-۵). این نوع تومورها، شایع‌ترین تومورها در نوزادان بوده و شیوع آنها یک مورد در هر ۳۷۰۰۰ تولد است. ممکن است این تراتوماها از سلول‌های زایای بدوی (primordial germ cell: PGCs) که در مسیر مهاجرت خود به سمت ستیغ گنادی (gonadal ridge) منحرف شده‌اند، منشأ گرفته باشند (به فصل ۱ رجوع کنید).

نقایص هنگام تولد مرتبط با یک طرفه‌شدگی (سمت‌گزینی)

سیتوس سولیتوس (situs solitus) به معنی قرارگیری طبیعی ارگان‌های درونی بدن است ولی **سیتوس اینورسوس** (situs inversus) حالتی است که در آن موقعیت همه ارگان‌های بدن به صورت عکس و آینه‌ای قرار گرفته است. باید دقت کرد که در آرایش ارگان‌های درونی، تقارن وجود ندارد و اگر جایگاه یک یا بیش از یک ارگان به طور غیرطبیعی معکوس شود و یا حالت ایزومری بودن (isomerism) [یعنی هر دو دهلز قلب در یک سمت باشد] یا وارونگی (inversion) [یعنی جایگاه هر دو بطن در قلب معکوس شود] پیش بیاید، در حقیقت اختلالی به نام **سیتوس آمبیگوس** (situs ambiguous) یا **هتروتاکسی** (heterotaxy) ایجاد می‌گردد. در این افراد به دلیل عدم ایجاد صحیح محور چپ - راست، نقایص یک طرفه‌شدگی سمت‌گزینی (laterality defects) ایجاد شده است. بیماران مبتلا به این وضعیت، سیتوس اینورسوس کامل ندارند اما به نظر می‌رسد به طور غالب دو سمت‌گزینی راست (right-sided bilaterality) یا دو سمت‌گزینی چپ به وجود

شکل ۸ و ۹. دو مثال از سیرنوملیا (دیس ژنری دمی). فقدان مزودرم در ناحیه کمری - خاجی منجر به ادغام شدن جوانه‌های اندام‌ها و سایر نقایص شده است.



A



B



شکل ۹-۵. تراتوما ی خاجی - دنبالچه‌ای که حاصل بجا ماندن شیار ابتدائی است. ممکن است این تومورها بدخیم شوند و در جنین‌های مؤنث شایع‌تر هستند.

انواعی از ناهنجاری‌های مادرزادی دارند که شامل نقایص لوله عصبی، ناهنجاری‌های اندام‌ها و امفالوسل می‌باشد. البته اکثر این افراد ناهنجاری‌های شدید قلبی نیز دارند. ارتباط بین سمت‌گزینی و نقایص خط وسط بدن (نقایص لوله عصبی، شکاف کام و غیره) نشان می‌دهد که مسیرهای پیام‌رسانی ایجادکننده محورهای A-P و L-R می‌بایست منجر به قرارگیری صحیح موقعیت ارگان‌های بدن و سایر ساختارها شوند. از آنجائی که محورهای بدن در اواخر هفته اول تکوین، شروع به شکل‌گیری می‌کنند، احتمال دارد نقائص هنگام تولد به دلیل نقص در این وقایع سازماندهی کننده باشند، که حتی می‌توانند در ابتدای بارداری (برخلاف تصور قبلی) رخ بدهند (فصل ۹ را ببینید).

نوروترانسمیتر سروتونین (5-HT) یک مولکول پیام مهم برای ایجاد سمت‌گزینی است و مطالعات بر روی حیوانات نشان می‌دهند که آسیب پیام‌رسانی 5-HT منجر به ایجاد حالت سیتوس اینورسوس، هتروتاکسی، دکستروکاردی و طیف وسیعی از نقایص قلبی (فصل ۱۳ را ببینید) می‌شود. مطالعات اپیدمیولوژی نشان می‌دهند که کودکان متولد شده از مادرانی که داروهای ضد افسردگی (antidepressants) متعلق به کلاس داروهای موسوم به مهارکننده‌های جذب دوباره سروتونین انتخابی (selective serotonin reuptake inhibitors: SSRIs) مثل پروزاک (Prozac)، پاکسیل (Paxil)، زولوفت (Zoloft)، لکساپرو (Lexapro)، سلکسا (Celexa) و غیره مصرف کرده‌اند از خطر بیشتری در ابتلا به انواع بسیار مختلفی از ناهنجاری‌های قلبی و سایر نقایص مادرزادی چندگانه برخوردار هستند. این مسئله، سند دیگری برای روشن کردن اهمیت سروتونین (5-HT) در ایجاد سمت‌گزینی می‌باشد.

آمده است. در این وضعیت طحال تعیین کننده می‌باشد به طوری که عارضه چند طحالی (polysplenia) نشانگر دو سمت‌گزینی چپ و عارضه عدم وجود طحال (asplenia) یا طحال هیپوپلاستیک نشانگر دو سمت‌گزینی راست است. افراد مبتلا به سیتوس اینورسوس شانس بالایی برای داشتن سایر ناهنجاری‌های مادرزادی ندارند (هر چند که خطر بروز نقایص قلبی در آنها اندکی بالاتر است)، اما در فرزندان آنها خطر وجود نقایص سمت‌گزینی و حتی خطر وجود مشکلات قلبی شدید بسیار بالا است. همچنین حدود ۲۰ درصد از بیماران دارای سیتوس اینورسوس کامل، به دلیل مژک‌های غیرطبیعی (سندرم کارتاژنر [kartagener syndrome] ————— و سینوزیت مزمن (chronic sinusitis) مبتلا می‌شوند. به طور قابل توجهی مژک‌ها به طور طبیعی در سطح شکمی گره ابتدائی وجود دارند و ممکن است در سازماندهی چپ - راست (L-R patterning) دخالت داشته باشند.

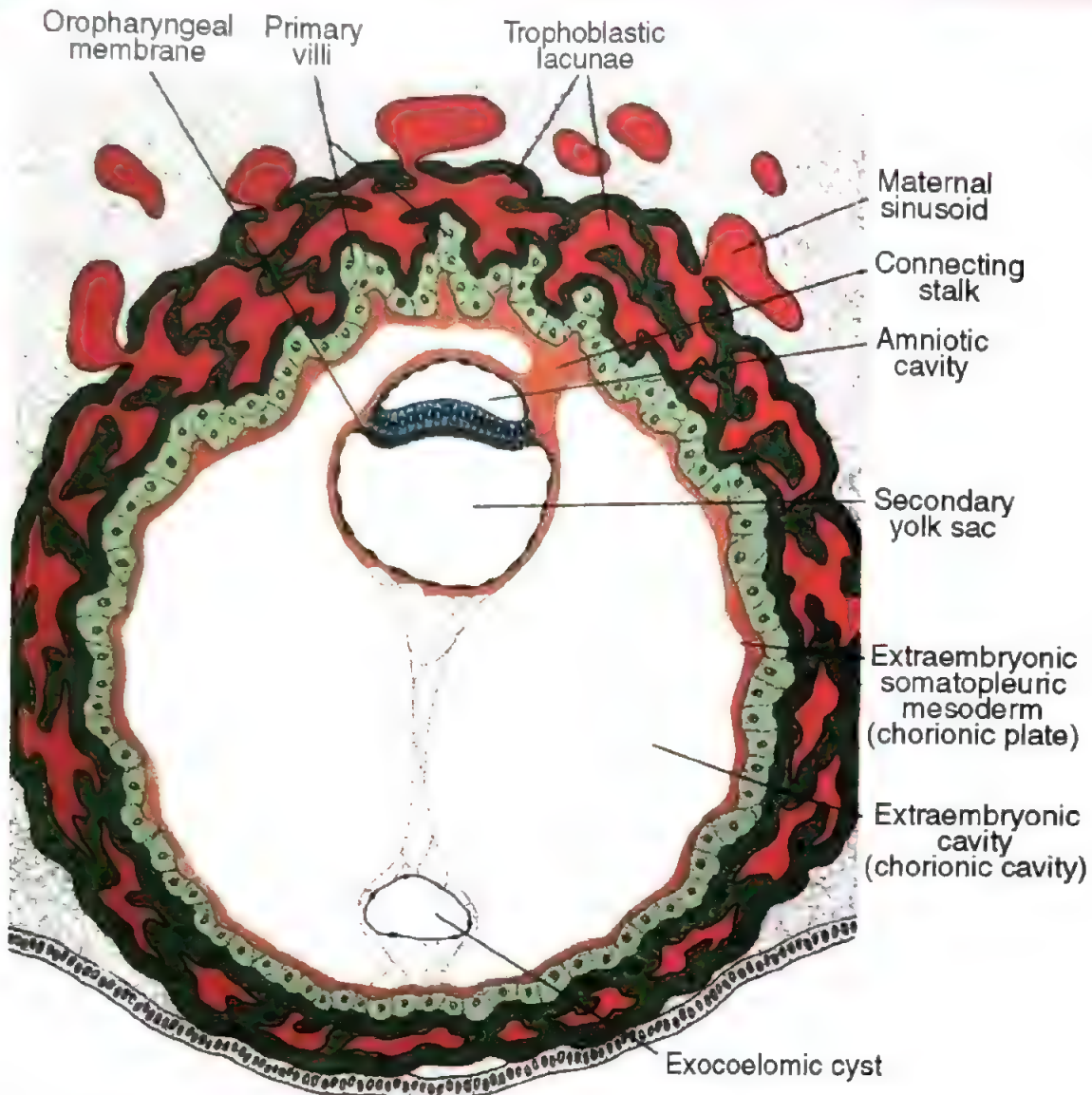
در مقابل، بیماران مبتلا به سیتوس آمیگوس (هتروتاکسی)، شانس بالایی برای نقایص هنگام تولد دارند. این نقایص شامل انواعی از اختلالات خط وسط بدن مثل نقایص لوله عصبی، شکاف کام، آترزی مقعدی (anal atresia) و غیره می‌باشد. علاوه بر آن ۹۰ درصد از این افراد مجموعه‌ای از نواقص قلبی مادرزادی خواهند داشت. قلب در مقایسه با اکثر ارگان‌ها، سمت‌گزینی بیشتری دارد و ممکن است این حالت توجیه‌کننده آسیب‌پذیری زیاد آن در صورت نقص در مسیر پیام‌رسانی L-R باشد. جهش در عامل رونویسی zinc finger که ZIC3 نام دارد (این ژن بر روی کروموزوم X قرار دارد) باعث ایجاد هتروتاکسی وابسته به کروموزوم X (X-linked heterotaxy) می‌شود. این افراد

■ تکامل بیشتر تروفوبلاست

در آغاز هفته سوم، ویژگی اصلی تروفوبلاست وجود پرزهای اولیه (primary villi) متشکل از یک مرکز سیتوتروفوبلاستی پوشیده شده توسط یک لایه سین‌سیشیوم است (شکل‌های ۵-۱۰ و ۵-۱۱). با تکوین بیشتر، سلول‌های مزودرمی به مرکز

پرزهای اولیه نفوذ کرده و به سمت دسیدوا (decidua) رشد می‌کنند. این ساختار تازه تشکیل شده را پرز ثانویه (secondary villus) می‌نامند (شکل ۵-۱۱).

تا انتهای هفته سوم، سلول‌های مزودرم مرکز پرز، شروع به تمایز به سلول‌های خونی و عروق خونی کوچک کرده و دستگاه مویرگی پرزی را می‌سازند (شکل ۵-۱۱). به این پرزها پرز

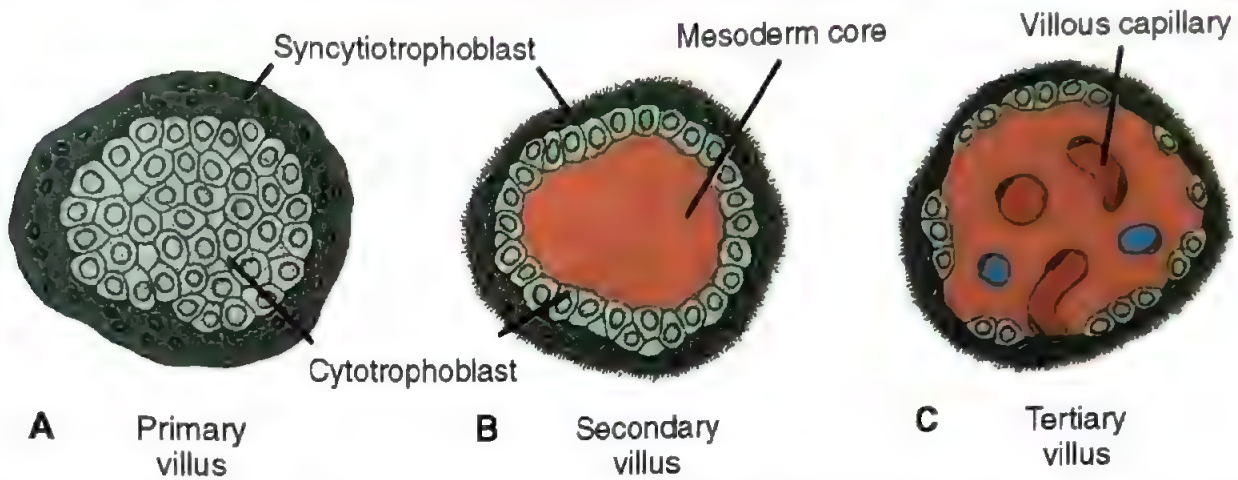


شکل ۵-۱۰. محل لانه‌گزینی در روز ۱۳ که پرزهای اولیه پوسته تروفوبلاستی را نشان می‌دهد. در این زمان مزدوم صفحه کوریونی در حال شروع به تهاجم به مرکز پرزها است.

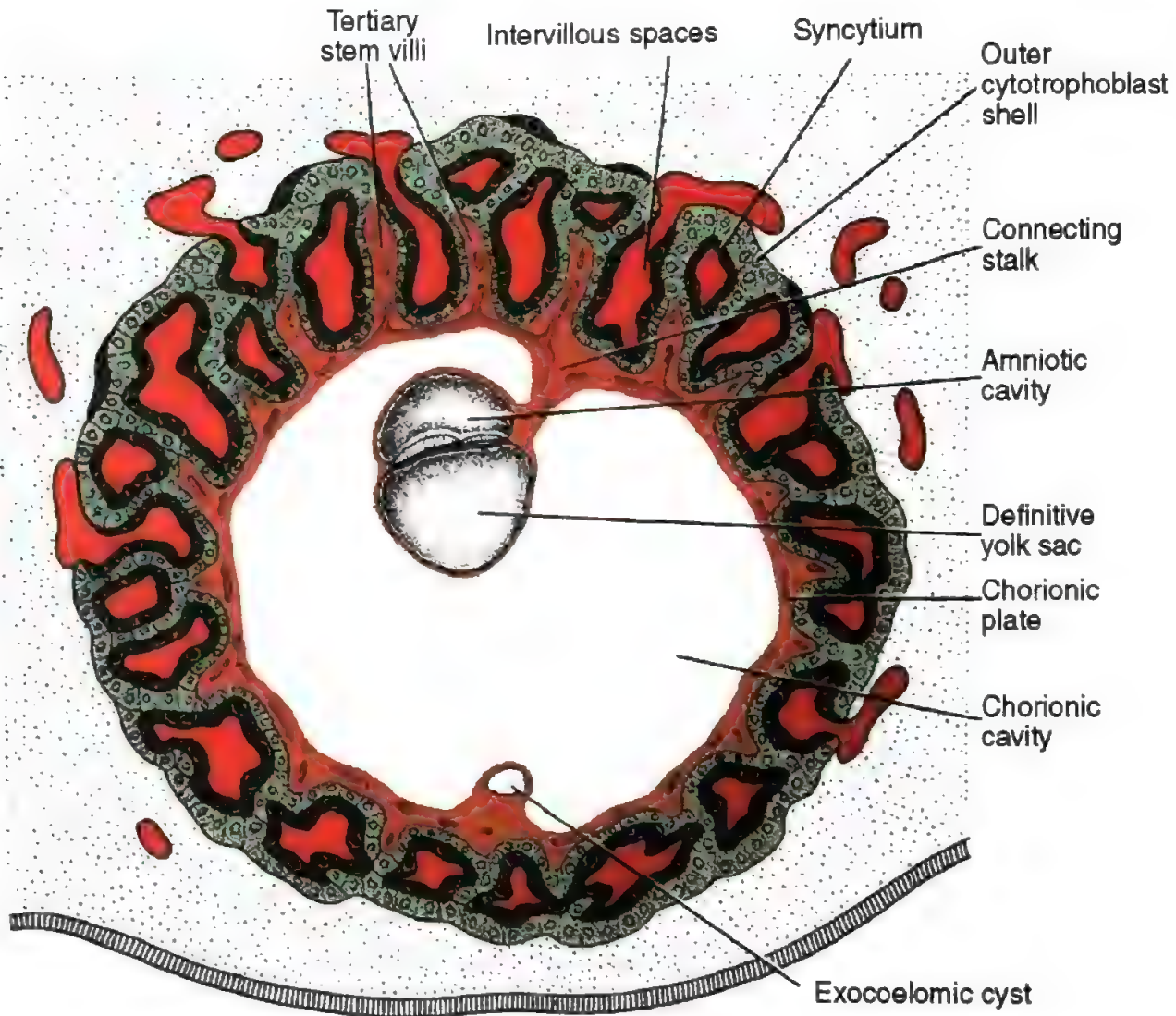
به اندومتر مادری برسند. سپس این سلول‌ها با گستره‌های مشابهی از ریشه‌های پرزی (villous stems) مجاور تماس برقرار کرده و یک پوسته سیتوتروفوبلاستی بیرونی (outer cytotrophoblast shell) را می‌سازند (شکل‌های ۵-۱۲ و ۵-۱۳). این پوسته، به تدریج تمام تروفوبلاست را احاطه کرده و به طور محکم، کیسه کوریونی را به بافت اندومتر مادری می‌چسباند (شکل ۵-۱۲). پرزهایی که از صفحه کوریونی (chorionic plate) به سمت دسیدوای قاعده‌ای (decidua basalis) [صفحه دسیدوایی] (plate) قسمتی از اندومتر که در آنجا جفت تشکیل خواهد شد؛ فصل ۸ را ببینید)، گسترش یافته‌اند، تبدیل به پرزهای پایه‌ای یا

ثالثیه (tertiary villus) یا پرز جفتی نهایی (definitive placental villus) می‌شود. مویرگ‌های درون پرزهای ثالثیه با مویرگ‌های در حال تکوین مزدوم صفحه کوریونی و ساقه اتصال دهنده تماس برقرار می‌کنند (شکل‌های ۵-۱۲ و ۵-۱۳). این عروق با دستگاه گردش خون داخل رویانی تماس برقرار کرده و جفت را به رویان متصل می‌سازند. بنابراین وقتی در هفته چهارم تکوین، قلب شروع به تپش می‌کند، دستگاه پرزی آماده است تا به طور مناسب مواد غذایی ضروری و اکسیژن را در اختیار رویان قرار دهد.

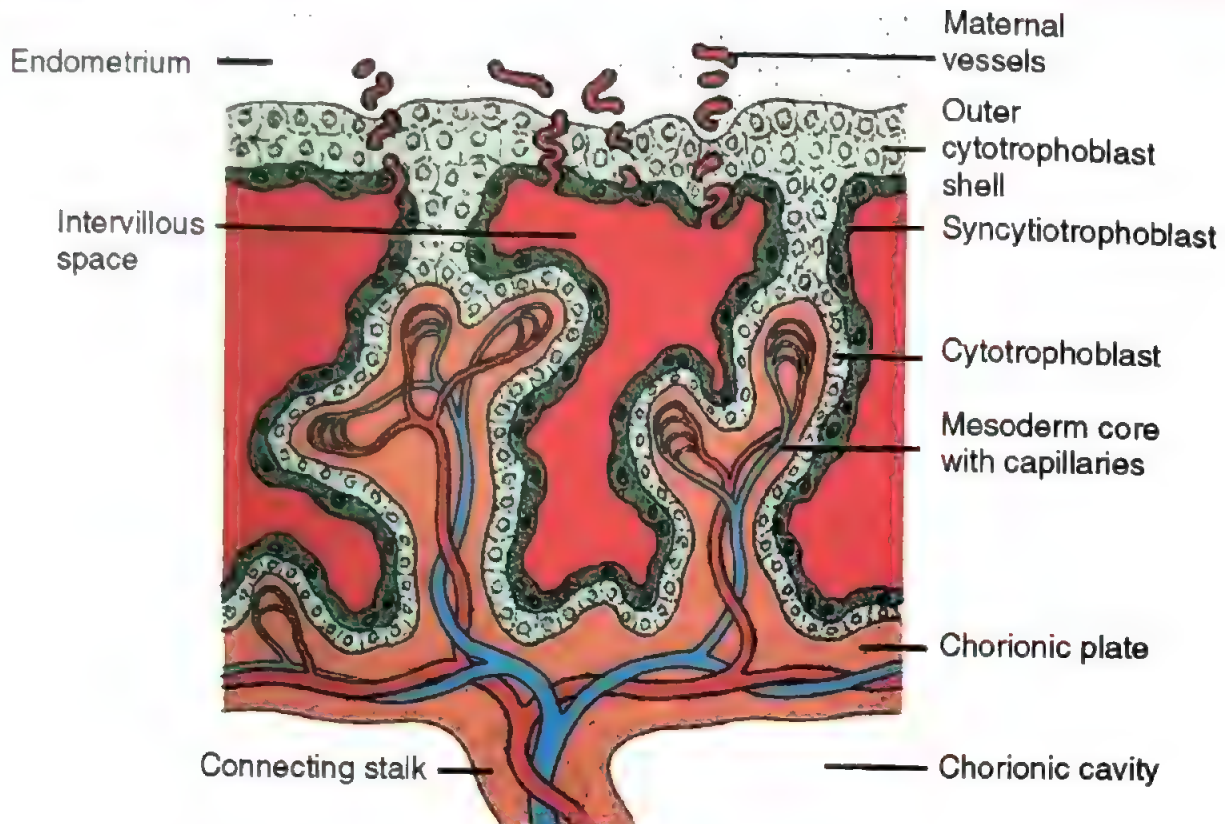
در همین زمان، سلول‌های سیتوتروفوبلاستی درون پرزها، به طور پیش‌رونده به درون سین سیشیوم پوشاننده نفوذ می‌کنند تا



شکل ۱۱-۵. تکامل پرز. A. مقطع عرضی یک پرز اولیه که مرکز سیتوتروفوبلاستی پوشیده شده توسط یک لایه سین‌سیشیوم را نشان می‌دهد. B. مقطع عرضی یک پرز ثانویه با یک مرکز مزودرمی که توسط یک لایه واحد از سلول‌های سیتوتروفوبلاست پوشیده شده است. این سلول‌ها نیز به نوبه خود توسط سین‌سیشیوم پوشیده شده‌اند. C. مزودرم پرزها که در آن تعدادی از مویرگ‌ها و وریدچه‌ها (ونول‌ها) دیده می‌شوند.



شکل ۱۲-۵. رویان پیش‌سومیتی و تروفوبلاست در انتهای هفته سوم. پرزهای پایه‌ای ثالثیه و ثانویه به تروفوبلاست نمای شعاعی می‌دهند. فضاهای بین پرزی که در سرتاسر تروفوبلاست دیده می‌شوند، با سین‌سیشیوم پوشیده شده‌اند. سلول‌های سیتوتروفوبلاستیک، تروفوبلاست را به طور کامل احاطه کرده‌اند و در تماس مستقیم با اندومتر هستند. رویان توسط ساقه اتصال دهنده در حفره کوریونی معلق شده است.



شکل ۵-۱۳. مقطع طولی یک پرز در انتهای هفته چهارم تکوین. عروق مادری پوسته سیتوتروفوبلاستی را سوراخ می‌کنند تا وارد فضای بین پرزی (که پرزها را احاطه کرده است) شوند. مویرگ‌های درون پرز با عروق موجود در صفحه کوریونی و عروق موجود در ساقه اتصال دهنده که به نوبه خود با عروق داخل رویانی ارتباط دارند، در تماس می‌باشد.

طریق شیار مهاجرت نکرده و در اپی‌بلاست باقی می‌مانند، اکتودرم را خواهند ساخت. در نتیجه، اپی‌بلاست به سه لایه زایای رویان تبدیل می‌گردد: اکتودرم، مزودرم و اندودرم. این لایه‌ها تمام بافت‌ها و ارگان‌ها را خواهند ساخت (شکل‌های ۵-۲ و ۵-۳).

سلول‌های پیش‌نوتوکوردی به درون گودی ابتدائی اینواژینه شده و به سمت جلو حرکت می‌کنند تا به صفحه پره‌کوردی برسند. این سلول‌ها با سلول‌های اندودرم ادغام شده و صفحه نوتوکوردی را به وجود می‌آورند (شکل ۵-۳). با تکوین بیشتر، این صفحه از اندودرم جدا شده و یک طناب توپر به نام نوتوکورد را می‌سازد. این ساختار، محور خط وسط را که به عنوان پایه‌ای برای اسکلت محوری عمل می‌کند، می‌سازد (شکل ۵-۳). انتهای سری و دم رویان پیش از تشکیل شیار ابتدائی، شکل می‌گیرند. بنابراین سلول‌های موجود در هایپوبلاست (اندودرم) در حاشیه سری صفحه رویانی، اندودرم احشایی قدامی (AVE) را می‌سازند. این اندودرم ژن‌های

لنگری (stem or anchoring villi) می‌شوند ولی پرزهایی که از طرفین پرزهای پایه‌ای بیرون زده‌اند، پرزهای آزاد یا انتهایی (free or terminal villi) هستند و از طریق آنها تبادل مواد غذایی و سایر مواد صورت خواهد گرفت. در همین زمان، حفره کوریونی بزرگ‌تر می‌شود و تا روز نوزدهم یا بیستم، رویان به وسیله ساقه اتصال دهنده باریک به پوسته تروفوبلاستی متصل می‌شود (شکل ۵-۱۲). ساقه اتصال دهنده بعداً به بند ناف (umbilical cord) که اتصال بین جفت و رویان را برقرار خواهد ساخت، تبدیل خواهد شد.

خلاصه

شاخص‌ترین رویداد هفته سوم، گاسترولاسیون است که با ظاهر شدن شیار ابتدائی آغاز می‌شود. در انتهای شیار ابتدائی، گره ابتدائی وجود دارد. در منطقه گره و شیار، سلول‌های اپی‌بلاست به درون حرکت می‌کنند (اینواژیناسیون) تا لایه‌های سلولی جدید (اندودرم و مزودرم) را به وجود آورند. سلول‌هایی که از

با توجه به موقعیت خود به انواع خاصی از مزودرم یا اندودرم تبدیل خواهند شد. بنابراین، این امکان وجود دارد که با نشان دادن این الگو، نقشه نهایی اپی‌بلاست را طراحی کرد (شکل ۵-۷).

تا انتهای هفته سوم، سه لایه زایای اصلی یعنی اکتودرم، مزودرم و اندودرم در منطقه سری ایجاد می‌شوند. این روند تا پایان هفته چهارم برای تشکیل این لایه‌های زایا در مناطق دمی‌تر رویان ادامه می‌یابد. تمایز بافتی و ارگانی شروع شده و در جهت سری - دمی، همزمان با ادامه یافتن گاسترولاسیون، صورت می‌گیرد.

در همین زمان، تروفوبلاست به سرعت پیشرفت می‌کند. پرزهای اولیه مرکز مزانشیمی پیدا کرده و در درون آنها مویرگ‌های کوچکی به وجود خواهند آمد (شکل ۵-۱۲). وقتی این مویرگ‌های پرزی با مویرگ‌های صفحه کوریونی و ساقه اتصال دهنده تماس برقرار کنند، دستگاه پرزی، مواد غذایی و اکسیژن رویان را تأمین خواهد کرد (شکل ۵-۱۳).

❑ پرسش‌ها

۱. یک زن ۲۲ ساله، مقدار زیادی الکل در یک مهمانی نوشید و هوشیاری خود را از دست داد؛ ۳ هفته بعد او دومین دوره قاعدگی خود را بدون خونریزی گذاراند. آزمایش حاملگی او مثبت بود. آیا او باید نگران اثرات مصرف بیش از حد الکل بر روی کودک خود باشد یا نه؟
۲. در بررسی سونوگرافی، یک توده بزرگ نزدیک به ناحیه خاجی یک جنین مؤنث ۲۸ هفته دیده شد. منشأ چنین توده‌ای چه چیزی می‌تواند باشد و حاوی چه نوع بافتی است؟
۳. در بررسی سونوگرافی، نشان داده شد که جنین دارای مناطق صورتی و سینه‌ای به خوبی تکوین یافته است، ولی ساختارهای دمی او غیرطبیعی هستند. کلیه‌ها وجود ندارند، مهره‌های کمری و خاجی دیده نمی‌شوند و اندام‌های تحتانی به هم چسبیده‌اند. چه روندی می‌تواند در ایجاد چنین نواقصی نقش داشته باشد؟
۴. کودکی چندین طحال داشته و قلب در موقعیت غیرطبیعی قرار دارد. چگونه این دو ناهنجاری از نظر تکوینی به هم مرتبط بوده و در چه زمانی آغاز شده‌اند؟ آیا باید نگران سایر نواقص نیز بود؟ چه ژن‌هایی ممکن

سازنده سر (*LIM1*, *OTX2* و *HESX1*) و عامل ترشح شده (*cerberus*) را بیان می‌کند. سپس ژن *NODAL* که عضوی از ژن‌های خانواده $TGF-\beta$ می‌باشد، فعال شده و یکپارچگی گره و شیار را ایجاد و حفظ می‌کند. *BMP4* در حضور *FGF*، مزودرم را در طی گاسترولاسیون، شکمی کرده و در نتیجه، مزودرم بینابینی و مزودرم صفحه جانبی ساخته می‌شود. *chordin*, *noggin* و *folliculin*، آنتاگونیست فعالیت *BMP4* بوده و مزودرم را پشتی کرده تا نوتوکورد و سومیتومرها در منطقه سر به وجود آیند. تشکیل چنین ساختارهایی در مناطق دمی‌تر، به وسیله ژن *BRACHYURY(T)* تنظیم می‌گردد (شکل ۵-۴A). یک طرفه‌شدگی (غیر قرینگی چپ - راست) به وسیله آبشاری از ژن‌ها تنظیم می‌شود؛ در ابتدا *FGF8* که توسط سلول‌های گره و شیار ابتدائی ترشح می‌شود، بیان *NODAL* و *LEFTY1* را در سمت چپ القاء می‌کند. این ژن‌ها، نیز باعث تنظیم افزایشی عامل رونویسی *PITX2* می‌شوند. این عامل رونویسی ژن اصلی (master gene) ایجاد ساختارهای سمت چپ می‌باشد (شکل ۵-۶). نوروترانسمیتر سروتونین (5-HT) نیز در ایجاد یک طرفه‌شدگی (سمت‌گزینی) توسط محدود شدن بیان *NODAL* به سمت چپ، نقش دارد. به قرار گرفتن طبیعی ارگان‌ها در موقعیت چپ - راست، سیتوس سولیتوس (*situs solitus*) و به وضعیت کاملاً برعکس این حالت طبیعی، سیتوس اینورسوس (*situs inversus*) گفته می‌شود. قرار گرفتن غیرطبیعی یک یا چند ارگان، سیتوس آمبسیگوس (*situs ambiguous*) یا هتروتاکسی (*heterotaxy*) نام دارد. افراد مبتلا به سیتوس اینورسوس شانس کمتری در ابتلا به نقایص هنگام تولد دارند ولی کودکان آنها با خطر بیشتری در ابتلا به نواقصی مانند نواقص قلبی مواجه هستند. در مقابل، بیماران مبتلا به هتروتاکسی، شانس بیشتری برای سایر ناهنجاری‌های مادرزادی دارند و تقریباً همه آنها دچار برخی انواع ناهنجاری قلبی هستند. اختلال در سطح طبیعی 5-HT یا بیان غیرطبیعی ژن‌ها در مسیر پیام‌رسانی یک طرفه‌شدگی و سمت‌گزینی (مثل *PITX2*) منجر به نقایص یک طرفه‌شدگی مثل دکستروکاردی، سیتوس اینورسوس و ناهنجاری‌های قلبی می‌شود. جهش در عامل رونویسی *zing finger (ZIC3)* باعث هتروتاکسی مرتبط با کروموزوم X (*X-linked heterotaxy*) به همراه ناهنجاری‌های قلبی شدید و سایر نقایص می‌شود. سلول‌های اپی‌بلاست در حال حرکت از گره و شیار ابتدائی،

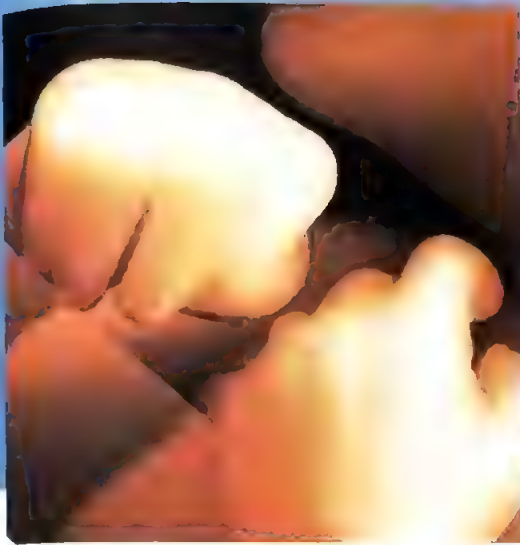
خانواده با شکست مواجه می‌شوند. او اظهار می‌کند که یکی از دوستانش از ضد افسردگی SSRI استفاده می‌کند، بنابراین تمایل دارد که او نیز از این قرص‌ها بخورد. شما چگونه به او پاسخ می‌دهید.

است علت این اتفاق بوده و در چه زمانی از امپریونزیز، این روند آغاز شده است؟
۵. تصور کنید که یک زن جوان به کلینیک شما مراجعه کرده و اظهار می‌کند افسرده است و مسایل زندگی او به خوبی پیش نمی‌رود و تلاش‌هایش برای تشکیل یک

فصل ۶

هفته‌های سوم تا هشتم:

دوره رویانی



(شکل ۲A,B-۶). سلول‌های این صفحه، اکتودرم عصبی (neuroectoderm) را می‌سازند و القای آنها اولین اتفاق در روند نورولاسیون (neurulation) است.

تنظیم مولکول القای عصبی

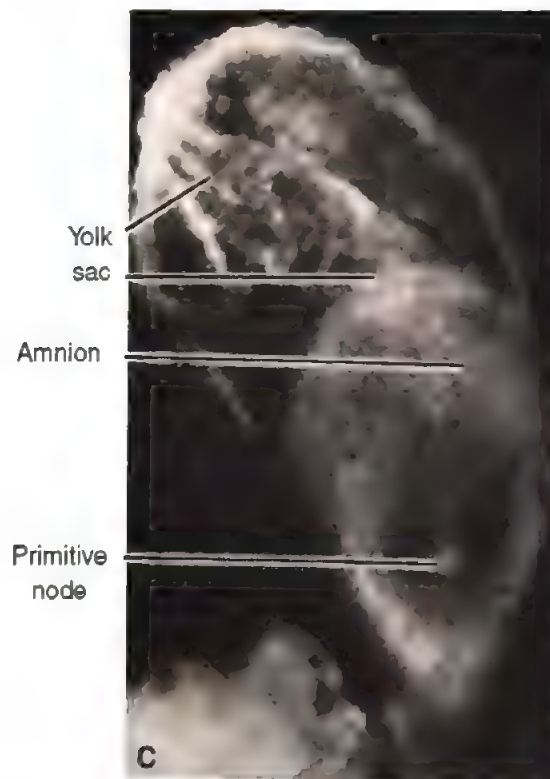
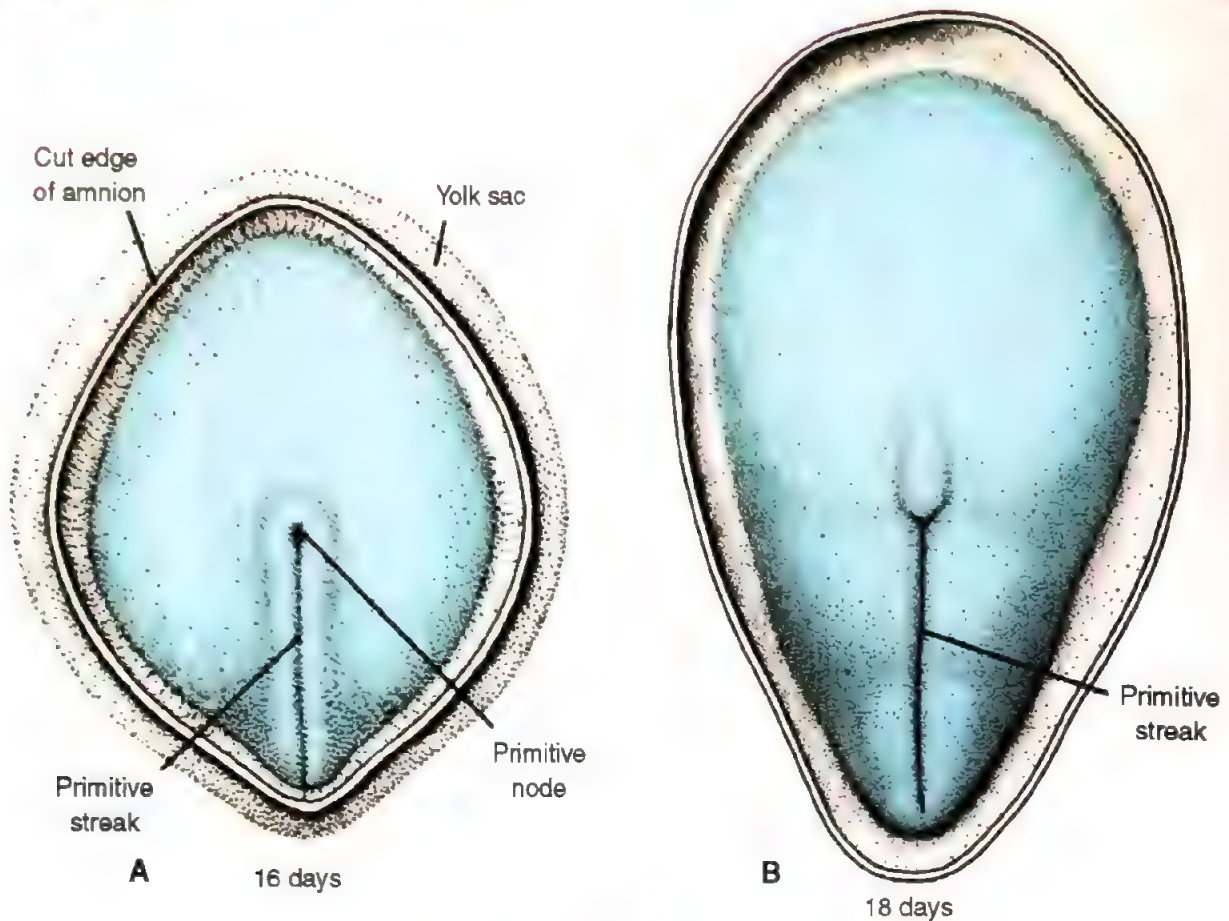
پیام‌رسانی تنظیم افزایشی عامل رشد فیبروبلاست (FGF) همراه با مهار فعالیت پروتئین شکل دهنده استخوان ۴ (BMP4) (یکی از اعضای خانواده عامل رشد تغییر شکل دهنده بتا [TGF- β] که مسئول شکمی‌سازی [ventralization] اکتودرم و مزودرم است)، باعث القای صفحه عصبی می‌شود. احتمالاً پیام‌رسانی FGF یک مسیر عصبی را با مکانیسمی ناشناخته پیش می‌برد به طوری که رونویسی BMP را مهار می‌کند و باعث تنظیم افزایشی بیان *CHORDIN* و *NOGGIN* می‌شود (این دو فعالیت BMP را مهار می‌کنند). در حضور BMP4 که به مزودرم و اکتودرم رویان در حال گاسترولاسیون نفوذ می‌کند، اکتودرم به اپی‌درم و مزودرم به بخش‌های بینابینی و صفحه جانبی تبدیل می‌شود. اگر BMPها وجود نداشته باشند یا غیرفعال باشند، اکتودرم به صورت حالت از پیش تعیین شده (default state) به بافت عصبی تبدیل می‌شود. ترشح سه مولکول دیگر *chordin*، *noggin* و *folistatin*، این پروتئین (BMP) را غیرفعال می‌کند. این سه پروتئین در سازمان دهنده (organizer) (گره ابتدائی)، نوتوکورد و مزودرم پره‌کوردال حضور دارند. این پروتئین‌ها با مهار BMP، اکتودرم را به بافت عصبی و همچنین مزودرم را به نوتوکورد و مزودرم کنار محوری تبدیل می‌کنند [مزودرم را پشتی می‌کنند (dorsalizes mesoderm)]. با این حال، این القاء کننده‌های عصبی فقط بافت‌های مغز قدامی و مغز میانی را القاء

دوره رویانی (embryonic period) یا دوره اندام‌زایی (organogenesis)، هفته‌های سوم تا هشتم تکوین بوده و زمانی است که هر یک از سه لایه زایای اکتودرم، مزودرم و اندودرم به تعدادی از بافت‌ها و ارگان‌های خاص تبدیل شده‌اند. با پایان دوره رویانی دستگاه‌های ارگانی اصلی تشکیل می‌شوند و ویژگی‌های اصلی شکل خارجی بدن تا پایان ماه دوم قابل تشخیص می‌گردد.

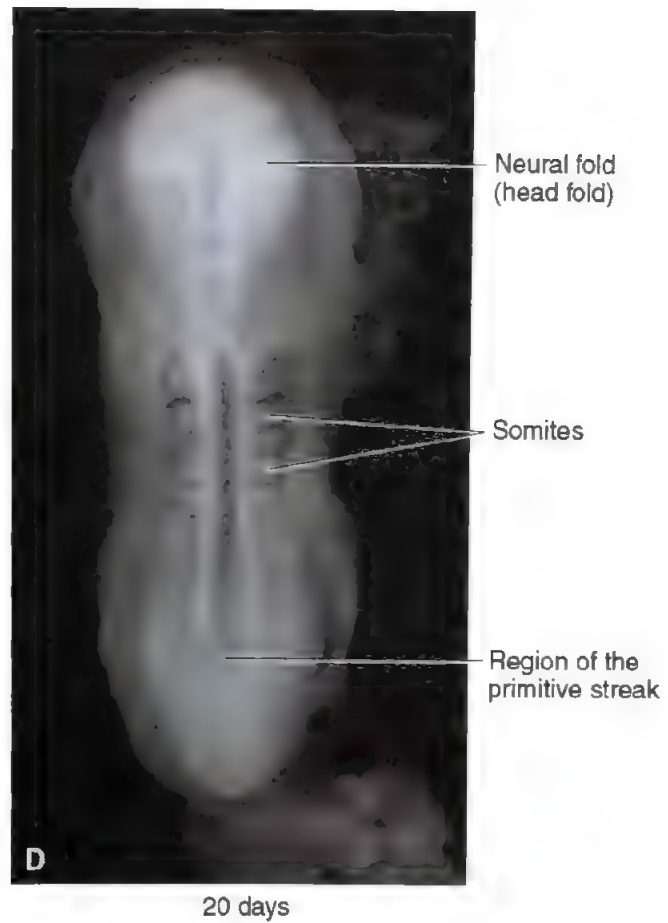
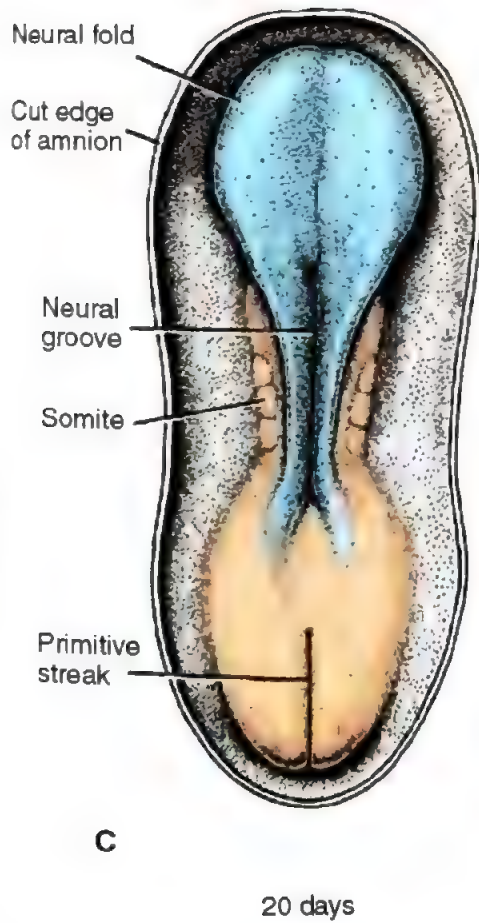
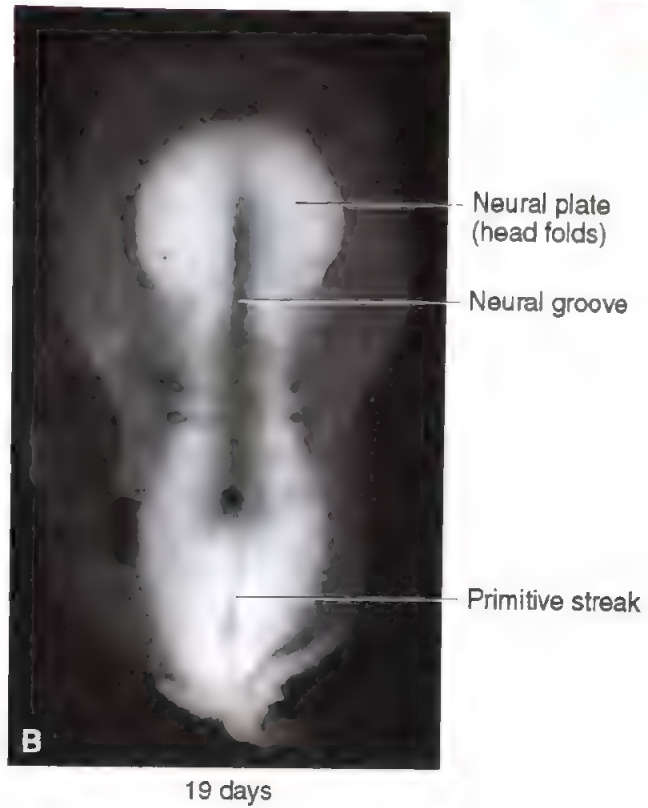
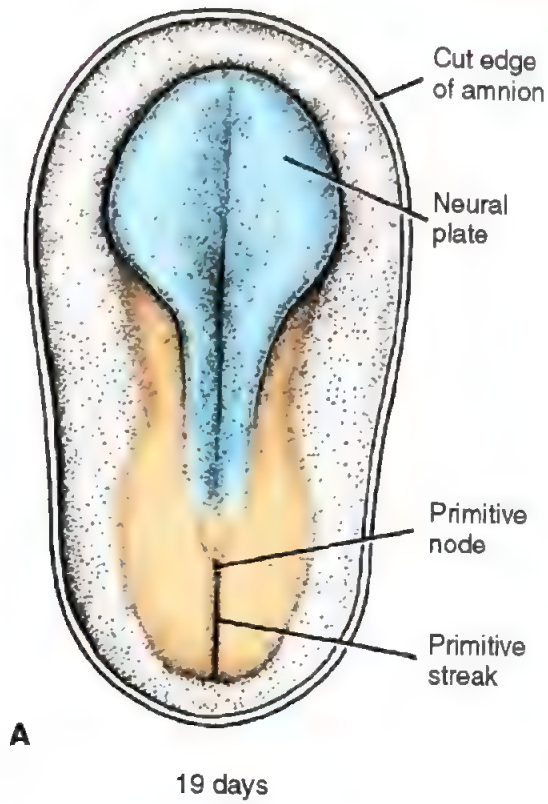
هفته‌های سوم تا هشتم زمان‌هایی هستند که بیشترین نقایص تولد در آنها ایجاد می‌شوند. قبل از این زمان، هر آسیبی به رویان، منجر به مرگ و سقط خودبه‌خودی آن می‌شود. هر چند که این اصل همچنان صحیح است که آسیب‌های زیادی می‌تواند تکوین طبیعی را تهدید کند، ولی باید در خاطر داشت که تشکیل محور (axis formation) در انتهای هفته اول در مرحله بلاستوسیست شروع می‌شود (فصل ۳ را ببینید) و تعداد بسیار زیادی از نقایص تولد می‌توانند مربوط به اختلال در پیام‌رسانی سلولی در طی تشکیل شدن محورهای سری-دمی و چپ-راست رخ بدهند. بنابراین، همه رویان‌ها در صورت آسیب دیدن به دلیل عوامل محیطی و ژنتیکی در طی این زمان بسیار حیاتی و مهم، از بین نمی‌روند.

■ مشتقات لایه زایای اکتودرم

در شروع هفته سوم تکوین، لایه زایای اکتودرم به شکل یک صفحه است که ناحیه سری آن پهن‌تر از ناحیه دمی می‌باشد (شکل ۱-۶). ظاهر شدن نوتوکورد و مزودرم پره‌کوردال (prechordal mesoderm) منجر به ضخیم شدن اکتودرم رویی می‌شود و صفحه عصبی (neural plate) را می‌سازد



شکل ۱-۸. نمای پشتی رویان پیش‌سومیتی ۱۶ روزه. شیار ابتدائی و گره ابتدائی قابل مشاهده هستند. B. نمای پشتی رویان پیش‌سومیتی ۱۸ روزه. رویان گلابی‌شکل بوده و ناحیه سری آن پهن‌تر از انتهای دمی آن است. C. نمای پشتی رویان ۱۸ روزه انسان. به گره ابتدائی توجه کنید که نوتوکورد از آن به سمت جلو کشیده شده است. کیسه زرده ظاهری خالدار دارد. طول رویان $1/25$ میلی‌متر و بیشترین پهنای آن $0/68$ میلی‌متر است.



شکل ۲-۱۹. نمای پشتی رویان پیش‌سومیتی در حدود روز ۱۹. آمنیون برداشته شده و صفحه عصبی واضحاً قابل مشاهده است. B. نمای پشتی رویان انسان در روز ۱۹. C. نمای پشتی رویان تقریباً در روز ۲۰ که سومیت‌ها و شکل‌گیری ناودان عصبی و چین‌های عصبی را نشان می‌دهد. D. نمای پشتی رویان انسان در روز ۲۰.

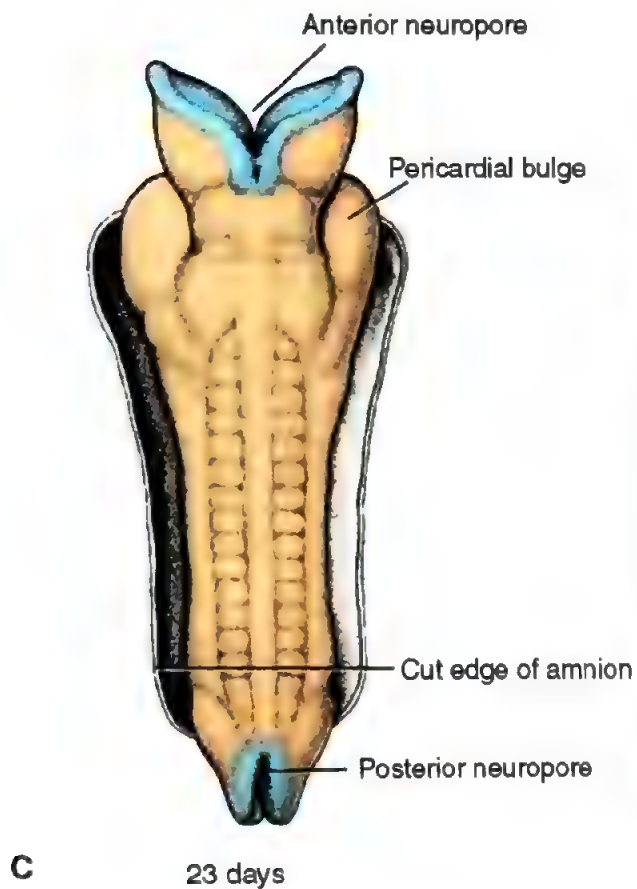
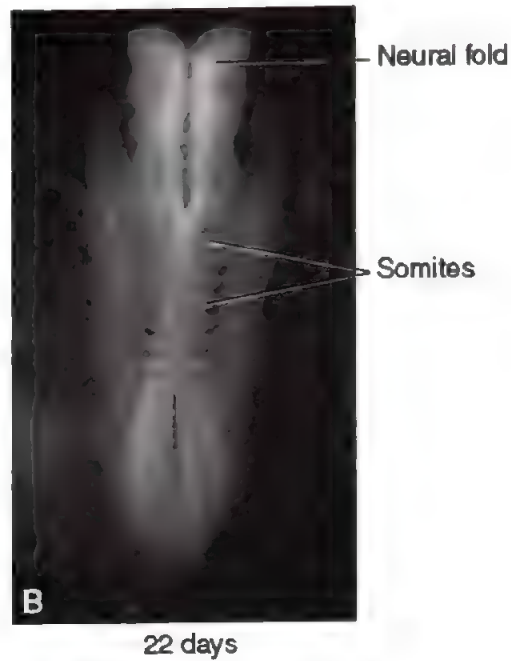
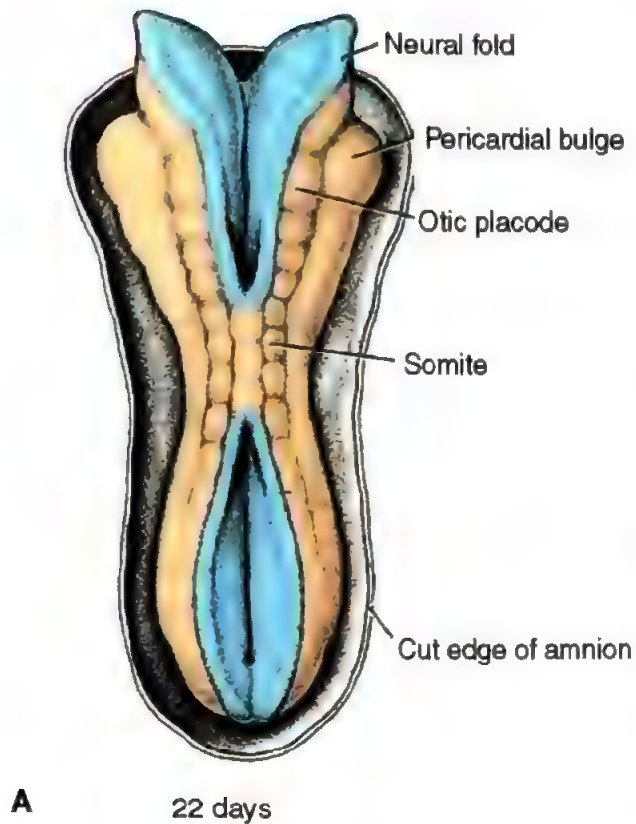
سلول‌های ستیغ عصبی

همزمان با برجسته‌شدن چین‌های عصبی و ادغام شدن آنها با هم، سلول‌های لبه یا ستیغ طرفی (lateral border or crest) اکتودرم عصبی شروع به جدا شدن از سلول‌های همسایه خود می‌کنند. این جمعیت سلولی که ستیغ عصبی (neural crest) نام دارد (شکل‌های ۵-۶ و ۶-۶)، دچار تغییر از اپی‌تلیوم به مزانشیم (epithelial-to-mesenchymal transition) می‌شوند؛ به طوری که این سلول‌ها اکتودرم عصبی را با مهاجرت فعال و جابجایی برای ورود به مزودرم زیرین، ترک می‌کنند. [مزودرم اشاره به سلول‌های مشتق از اپی‌بلاست و بافت‌های خارج جنینی دارد، در حالی که مزانشیم به بافت‌های همبند جنینی که سازمان‌دهی سستی دارند (بدون در نظر گرفتن مبدأ آنها)، گفته می‌شود]. سلول‌های ستیغ عصبی ناحیه تنه، بعد از بسته‌شدن لوله عصبی، چین‌های عصبی را ترک کرده و از طریق یکی از این دو مسیر زیر مهاجرت می‌کنند: (۱) مسیر پشتی از طریق درم، جایی که آنها از طریق سوراخ‌هایی در تیغه قاعده‌ای (basal lamina) وارد اکتودرم می‌شوند تا ملانوسیت‌های (melanocytes) پوست و فولیکول‌های مو را بسازند و (۲) مسیر شکمی از طریق نیمه قدامی هر سومیت تا به گانگلیون‌های حسی، نورون‌های سمپاتیک و انتریک (روده‌ای)، سلول‌های شوان و سلول‌های مدولای آدرنال (مرکز فوق کلیه) تبدیل شوند (شکل ۵-۶). همچنین سلول‌های ستیغ عصبی (NCC) چین‌های عصبی سری نیز پس از تشکیل مهاجرت می‌کنند؛ به طوری که لوله عصبی را قبل از بسته شدن این ناحیه ترک می‌کنند (شکل ۶-۶). این سلول‌ها در ایجاد کردن اسکلت جمجمه‌ای - صورتی (craniofacial skeleton) و نورون‌های گانگلیون‌های مغزی، سلول‌های گلیال، ملانوسیت‌ها و سایر انواع سلولی نیز شرکت می‌کنند (جدول ۱-۶). سلول‌های ستیغ عصبی بسیار مهم هستند و از آنجایی که در تشکیل برخی از ارگان‌ها و بافت‌ها شرکت می‌کنند، چهارمین لایه زیای نیز به آن گفته می‌شود. این سلول‌ها حداقل در یک سوم نقائص تولد و بسیاری از سرطان‌ها مثل ملانوماها، نوروبلاستوماها و غیره دخیل هستند. در طی تکامل (evolution)، این سلول‌ها در مراحل اولیه تکوین مهره‌داران ظاهر شدند و خصوصیات خاصی را که آنها را متفاوت از سایر جانداران می‌کرد (شامل گانگلیون‌های حسی و ساختارهای سری - صورتی که باعث موفقیت آنها در تبدیل شدن به شکارچی شدند)، در این موجودات به وجود آوردند.

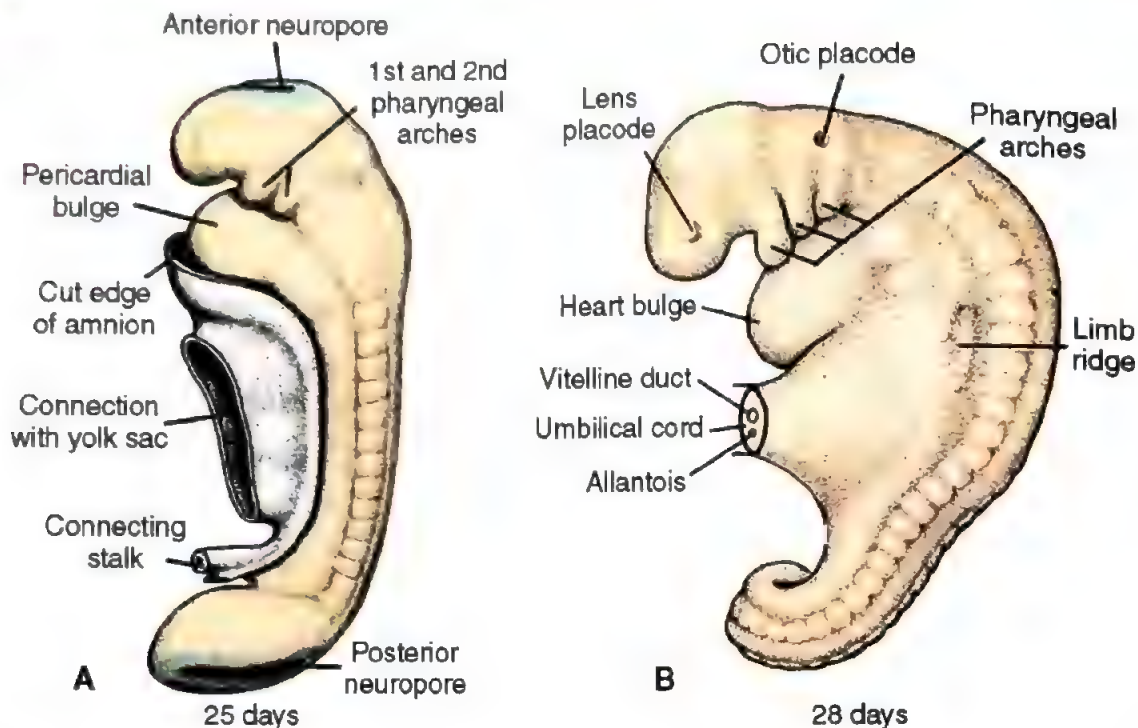
می‌کنند. القای ساختارهای دمی صفحه عصبی (مغز خلفی و نخاع) به دو پروتئین ترشحی WNT3a و FGF بستگی دارد. علاوه بر این، به نظر می‌رسد اسید رتینوئیک (retinoic acid: RA) در سازمان‌دهی محور سری - دمی نقش دارد، زیرا می‌تواند با تنظیم بیان ژن‌های هومئوباکس باعث تقدم قطعات سری بر دمی شود.

نورولاسیون

نورولاسیون (neurolation) روندی است که در طی آن صفحه عصبی، لوله عصبی را به وجود می‌آورد. یکی از وقایع کلیدی در این روند، طولیل شدن صفحه عصبی و محور بدن در طی پدیده گسترش همگرا (convergent extension) می‌باشد. اتفاقی که در این پدیده رخ می‌دهد این است که سلول‌ها در صفحات اکتودرم و مزودرم از کناره‌ها به سمت داخل (lateral to medial) حرکت می‌کنند. این روند توسط پیام‌رسانی از طریق مسیر قطبیت سلولی مسطح (planar cell plarity pathway)، تنظیم می‌شود (به فصل ۱ رجوع کنید) و برای تکوین لوله عصبی ضروری می‌باشد. با طولیل شدن صفحه عصبی، لبه‌های طرفی آن برجسته‌تر می‌شوند تا چین‌های عصبی (neural folds) را بسازند. ناحیه میانی نیز فرو می‌رود تا ناودان عصبی (neural groove) را به وجود آورد (شکل ۲-۶). به تدریج، چین‌های عصبی در خط وسط به هم رسیده و با یکدیگر ادغام می‌شوند (شکل ۳A,B-۶). ادغام شدن چین‌ها در ناحیه گردنی (سومیت پنجم) شروع شده و به سمت سری و دمی پیش می‌رود (شکل ۳C,D-۶). در نتیجه، لوله عصبی (neural tube) شکل می‌گیرد. تا زمان ادغام کامل چین‌ها با هم، انتهاهای سری و دمی لوله عصبی، به ترتیب از طریق سوراخ‌های عصبی (neuropore) قدامی (سری) و خلفی (دمی) با حفره آمیون در ارتباط هستند (شکل‌های ۳C,D-۶ و ۴A-۶). بسته شدن سوراخ عصبی سری تقریباً در روز ۲۵ (مرحله ۱۸ تا ۲۰ سومیتی) اتفاق می‌افتد، در حالی که سوراخ عصبی خلفی در روز ۲۸ (مرحله ۲۵ سومیتی) بسته می‌شود (شکل ۴B-۶). با این کار نورولاسیون کامل شده و دستگاه عصبی مرکزی به یک ساختار لوله‌ای بسته با یک بخش دمی باریک (نخاع) و یک بخش سری پهن‌تر که دارای اتساعاتی است (وزیکل‌های مغز) تبدیل می‌شود (فصل ۱۸ را ببینید).



شکل ۳-۸۶. نمای پشتی یک رویان تقریباً ۲۲ روزه. هفت سومیت مشخص در هر طرف لوله عصبی دیده می‌شوند. B. نمای پشتی رویان انسان در روز ۲۱. C. نمای پشتی رویان تقریباً ۲۳ روزه. به برآمدگی‌های پریکارد، در هر طرف خط وسط در بخش سری رویان توجه کنید. D. نمای پشتی رویان انسان در روز ۲۳.



شکل ۴-۱۶. نمای طرفی رویان ۱۴ سومیتی (تقریباً روز ۲۵). به برآمدگی ناحیه پریکاردیال و قوس‌های حلقی اول و دوم توجه کنید. B. سمت چپ رویان ۲۵ سومیتی تقریباً ۲۸ روزه. سه قوس حلقی اول و پلاکودهای عدسی و گوش (اتیک) قابل مشاهده هستند.

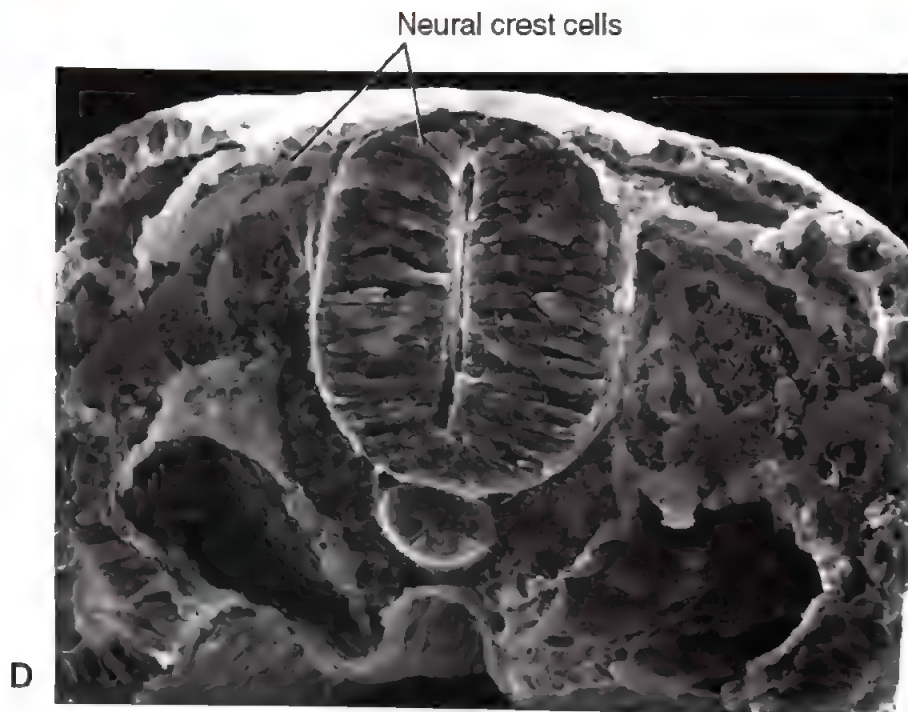
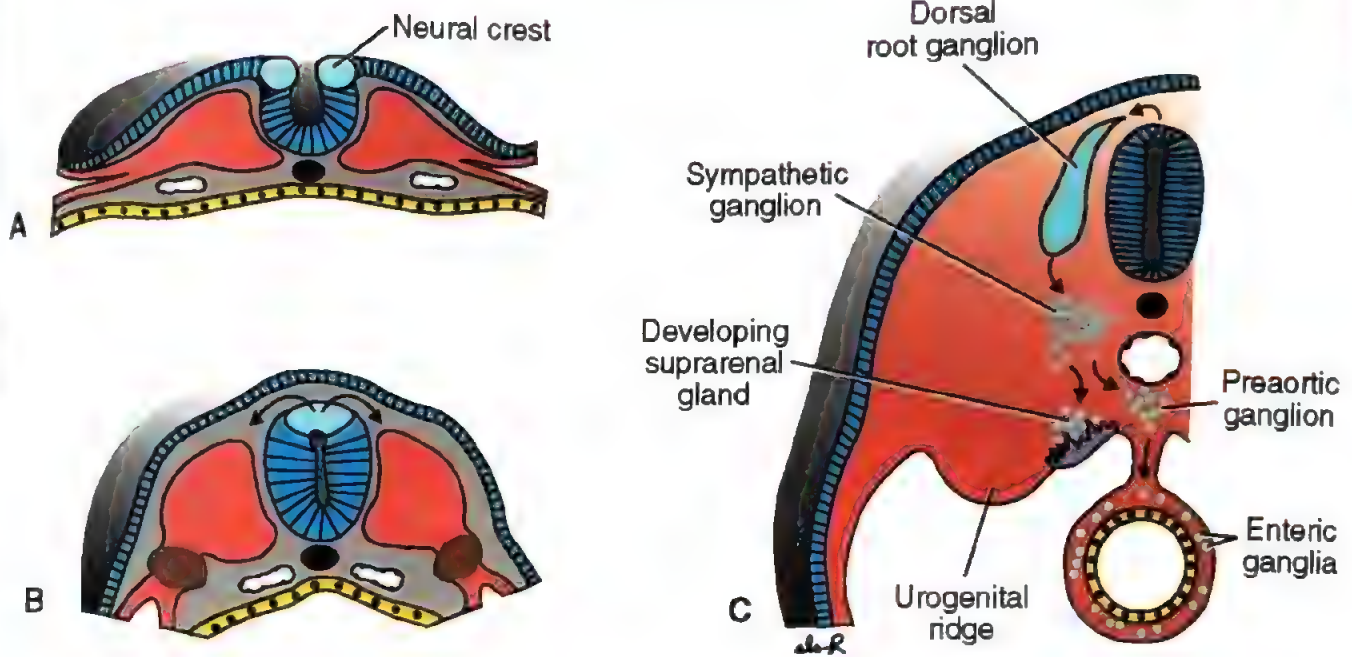
صفحه عصبی و اکتودرم سطحی باعث القای سلول‌های ستیغ عصبی می‌گردند و غلظت‌های بسیار پایین باعث تشکیل اکتودرم عصبی می‌گردند. همچنین BMPها، اعضای دیگر خانواده $TGF-\beta$ و FGFها باعث تنظیم مهاجرت، تکثیر و تمایز سلول‌های ستیغ عصبی می‌شوند و غلظت‌های غیرطبیعی این پروتئین‌ها با نقایص ستیغ عصبی در ناحیه سری-صورتی حیوانات آزمایشگاهی همراه است (فصل ۱۷ را ببینید).

وقتی لوله عصبی بسته شود، دو ضخیم‌شدگی اکتودرمی (ectodermal thickening) دو طرفه که پلاکودهای گوش (otic placodes) و پلاکودهای عدسی (lens placodes) نام دارند، در ناحیه سری رویان پدیدار می‌شوند (شکل ۴B-۶). با ادامه تکوین، پلاکودهای گوش اینواژینه شده و وزیکل‌های گوش (otic vesicles) را می‌سازند. این وزیکل‌ها نیز به ساختارهای مربوطه به شنوایی و حفظ تعادل بدن تبدیل خواهند شد (فصل ۱۹ را ببینید). تقریباً به طور همزمان، پلاکودهای عدسی ظاهر می‌شوند. این پلاکودها نیز اینواژینه شده و در طی هفته پنجم، عدسی‌های چشم‌ها را می‌سازند (فصل ۲۰ را ببینید).

به طور کلی، لایه زایای اکتودرم، ارگان‌ها و ساختارهایی را به

تنظیم مولکولی القای ستیغ عصبی

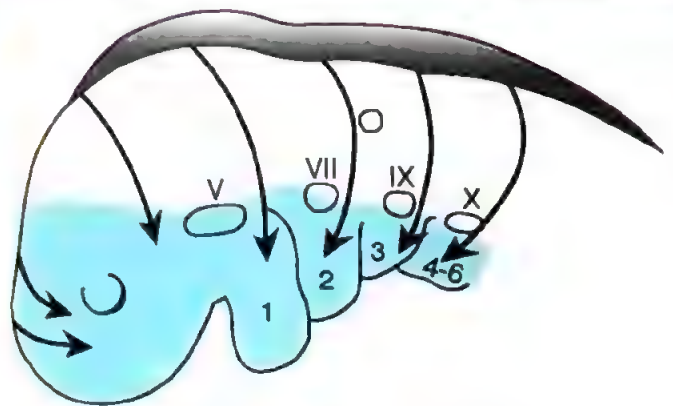
القای سلول‌های ستیغ عصبی نیازمند برهم‌کنش در کناره و لبه اتصالی (junctional border) صفحه عصبی و اکتودرم سطحی (اپیدرم) است (شکل ۵A-۶). غلظت‌های متوسط BMPها در این مرز دیده می‌شوند که قابل قیاس با سلول‌های صفحه عصبی که در معرض سطوح بسیار پایین BMPها و سلول‌های اکتودرم سطحی که در معرض سطوح بسیار بالای BMPها هستند، می‌باشند. پروتئین‌های *noggin* و *chordin* با مهار کردن BMP، این غلظت‌ها را تنظیم می‌کنند. غلظت‌های متوسط BMPها به همراه پروتئین‌های FGF و WNT، باعث القای *PAX3* و سایر عوامل رونویسی که کناره و لبه صفحه عصبی را اختصاصی می‌کنند، می‌گردد (شکل ۵A-۶). در عوض، این عوامل رونویسی نیز به نوبه خود موجب القای موج ثانویه عوامل رونویسی شامل *SNAIL* و *FOXD3* (که سلول‌ها را به صورت سلول‌های ستیغ عصبی اختصاصی می‌کند) و *SLUG* (که باعث پیشبرد مهاجرت سلول‌های ستیغ عصبی از نورواکتودرم می‌گردد) می‌شوند. بدین ترتیب، سرنوشت کل لایه زایای اکتودرم به غلظت BMP وابسته است: سطوح بالا باعث القای ساخت اپیدرم می‌شوند؛ سطوح متوسط در کناره‌های



شکل ۵-۶ تشکیل و مهاجرت سلول‌های ستیغ عصبی در نخاع. A, B. سلول‌های ستیغ عصبی در نوک و لبه چین‌های عصبی شکل می‌گیرند و تا زمانی که بسته‌شدن لوله عصبی کامل نشود، از این ناحیه مهاجرت نمی‌کنند. C. بعد از مهاجرت، سلول‌های ستیغ در ایجاد طیف ناهمگونی از ساختارها مثل گانگلیون‌های ریشه خلفی، گانگلیون‌های زنجیره سمپاتیک، مرکز (مدولای) غده فوق‌کلیوی و سایر بافت‌ها (جدول ۱-۶) شرکت می‌کنند. D. در نمای میکروسکوپ الکترونی نگاره (SEM)، سلول‌های ستیغ عصبی موجود در نوک لوله عصبی بسته را می‌توان در حال مهاجرت از این ناحیه دید.

جدول ۶-۱. مشتقات سلول‌های سنجع عصبی

بافت همبند و استخوان‌های صورت و جمجمه
گانگلیون‌های اعصاب مغزی (جدول ۳-۱۸ را ببینید)
سلول‌های C غده تیروئید
دیواره مخروطی - تنه‌ای (کونوترانکال) در قلب
ادونتوبلاست‌ها
درم ناحیه صورت و گردن
گانگلیون‌های نخاعی (گانگلیون‌های ریشه خلفی)
گانگلیون‌های جلوآئورتی و زنجیره سمپاتیک
گانگلیون‌های پاراسمپاتیک لوله گوارش
مرکز (مدولای) غده فوق‌کلیوی
سلول‌های شوآن
سلول‌های گلیال
منژرها (مغز قدامی)
ملانوسیت‌ها
سلول‌های عضله صاف عروق خونی صورت و مغز قدامی



شکل ۶-۶. پیکان‌ها مسیرهای مهاجرت سلول‌های سنجع عصبی در ناحیه سر را نشان می‌دهند. این سلول‌ها سنجع‌های چین‌های عصبی را قبل از بسته شدن لوله عصبی ترک می‌کنند تا ساختارهایی را در صورت و گردن را بسازند (ناحیه آبی). ۱-۶: قوس‌های حلقی؛ V، VII، IX و X: پلاکودهای اپی‌فانتال.

وجود می‌آورد که تماس با جهان بیرون را برقرار می‌کنند:

- دستگاه عصبی مرکزی
- دستگاه عصبی محیطی
- اپی‌تلیوم (بافت پوششی) حسی گوش، بینی و چشم
- اپی‌درم؛ به همراه مو و ناخن
- غدد زیرجلدی (subcutaneous glands)
- غدد پستانی
- غده هیپوفیز
- مینای دندان

علاوه بر ساختارهای ذکر شده، ساختارهای زیر نیز از اکتودرم مشتق می‌شوند:

نکات بالینی

نقایص لوله عصبی

ناحیه تحت تأثیر عوامل ژنتیکی و/یا محیطی می‌باشد. آنسفالیک یک نقص کشنده است و در اغلب موارد قبل از تولد تشخیص داده شده و بارداری خاتمه داده می‌شود. کودکان مبتلا به اسپینا بیفیدا، درجاتی از عملکرد عصبی خود را بسته به سطح ضایعه در نخاع و شدت آن از دست می‌دهند.

وقوع نقایص لوله عصبی شایع بوده و در نواحی مختلف متفاوت است. برای مثال، میزان کلی آن قبل از غنی‌سازی فلور با اسید فولیک در ایالات متحده، یک نفر در هزار نفر بود. اما در شمال و جنوب کالیفرنیا این میزان یک مورد در هر ۵۰۰ تولد بود. در بخش‌هایی از چین میزان این

نقایص لوله عصبی (neural tube defects: NTD) به علت عدم بسته شدن لوله عصبی ایجاد می‌شوند. اگر لوله عصبی در ناحیه سری بسته نشود، بخش اعظمی از مغز تشکیل نشده و نقصی تحت عنوان آنسفالیک (anecephaly) ایجاد خواهد شد (شکل ۶-۷A). اگر نقصان در بسته شدن در هر جایی از ناحیه گردن به پایین رخ دهد، نقص حاصل اسپینا بیفیدا (spina bifida) نامیده می‌شود (شکل ۶-۷B,C). شایع‌ترین محل رخداد اسپینا بیفیدا (مهره شکافدار) در ناحیه کمری - خاجی است (شکل ۶-۷C). این حالت نشان می‌دهد که روند بسته شدن لوله عصبی در این



شکل ۷-۶ مثال هایی از نقایص لوله عصبی (NTDs) که به علت نقصان در بسته شدن لوله عصبی رخ می دهند. ۸. آنسفالی. C, B. نوزادان مبتلا به اسپینا بیفیدا (مهره شکافدار). اکثر موارد اسپینا بیفیدا در ناحیه کمری - خاجی رخ می دهند. ۵۰ الی ۷۰ درصد همه NTDs با مصرف ویتامین اسید فولیک قابل پیشگیری هستند.

VANGL بخشی از مسیر قطبیت سلولی مسطح (planar cell polarity pathway) هستند (فصل ۱ را ببینید) که روند گسترش همگرا را تنظیم می کنند. در طی این روند لوله عصبی طولیل شده و بسته شدن طبیعی آن صورت می گیرد. بدون در نظر گرفتن منطقه یا کشوری که در آن NTDs

نقص به یک مورد در هر ۲۰۰ نفر می رسد. عوامل مختلف ژنتیکی و محیطی مسئول ایجاد این تنوع هستند. عوامل ژنتیکی ایجاد کننده NTDs همچنان ناشناخته اند ولی اخیراً جهش هایی در ژن های *VANGL* شناسایی شده اند که با دلایل فامیلی این نقایص مرتبط می باشند. ژن های

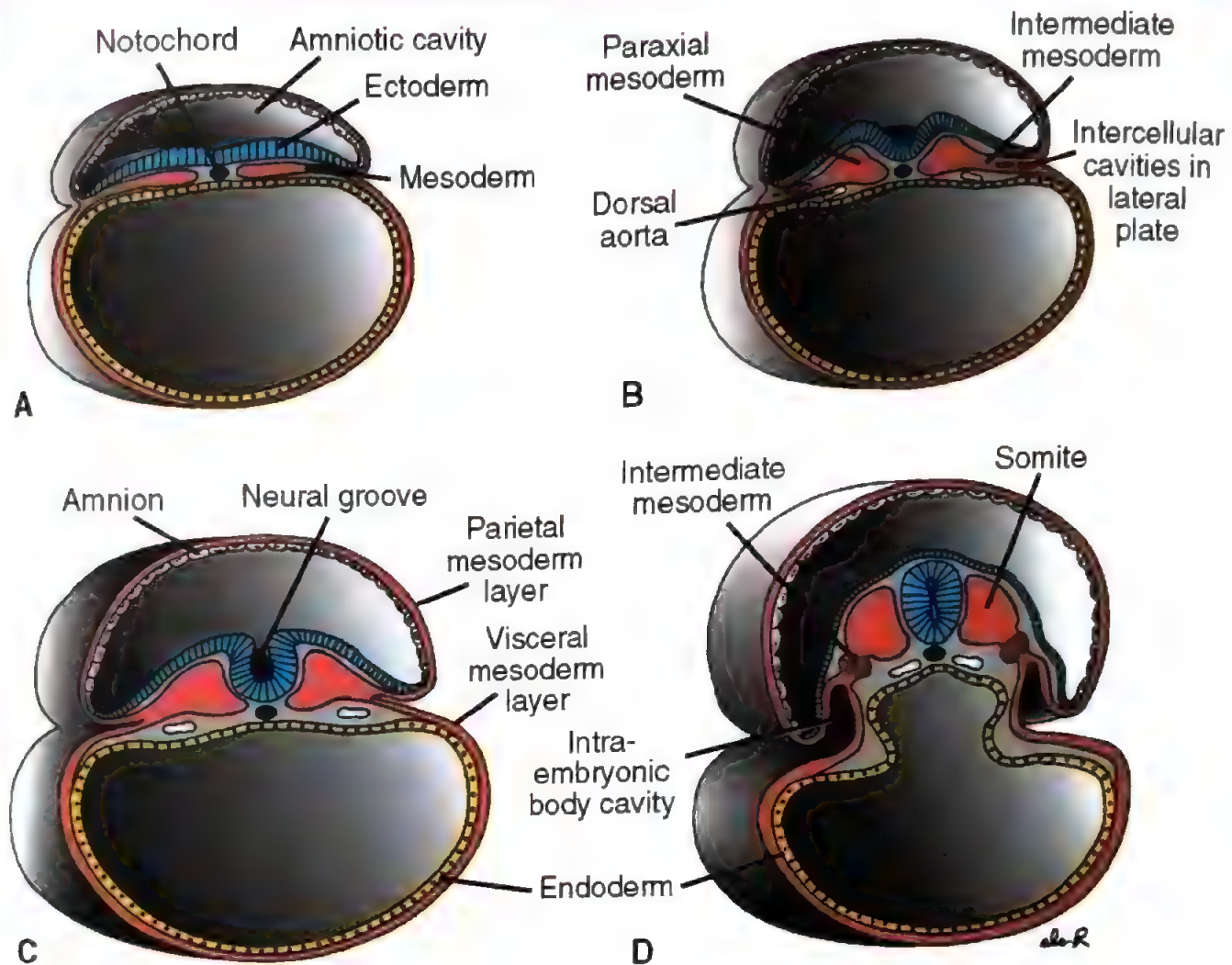
اتفاق افتاده است، با تجویز اسید فولیک، میزان بروز این نقایص به طور معنی داری کاهش یافته است. به طور مثال میزان بروز نقایص لوله عصبی در حال حاضر در ایالات متحده یک مورد در هر ۱۵۰۰ تولد است. تخمین زده می شود که ۵۰ الی ۷۰ درصد NTDs با مصرف روزانه ۴۰۰ میکروگرم اسید فولیک (مقداری که در اغلب مولتی ویتامین ها هست) سه ماه قبل از بارداری و ادامه آن در بارداری، می توان از این نقایص پیشگیری نمود. از آنجایی که ۵۰ درصد بارداری ها برنامه ریزی نشده است، توصیه

■ مشتقات لایه زایای مزودرم

در ابتدا، سلول‌های لایه زایای مزودرم، صفحه نازکی از بافت سستی را در دو سوی خط وسط می‌سازند (شکل ۸-۶). تقریباً در روز هفدهم، سلول‌های نزدیک خط وسط تزیاید یافته و صفحه بافتی ضخیمی را می‌سازند که تحت عنوان مزودرم کنارمحوری (paraxial mesoderm) شناخته می‌شود (شکل ۸-۶). خارج‌تر از آن، لایه مزودرم نازک باقی می‌ماند و مزودرم صفحه جانبی (lateral plate mesoderm) را می‌سازد. با ظهور و به هم آمیختگی حفره‌های بین سلولی در مزودرم صفحه جانبی، این بافت به دو لایه تقسیم می‌شود (شکل ۸-۶AB,C):

- یک لایه در امتداد مزودرم پوشاننده آمینون که به آن لایه مزودرم پیکری یا جداری (somatic or parietal) گفته می‌شود.
- لایه ممتد با مزودرم پوشاننده کیسه زرده که لایه مزودرمی احشایی یا اسپلانکنیک (splanchnic or visceral) نام دارد (شکل‌های ۸C-۶ و ۹-۶).

این لایه‌ها همراه با هم، حفره جدیدی به نام حفره داخل رویانی (intraembryonic cavity) را آستر می‌کنند. این حفره در هر دو سمت جنین در امتداد حفره خارج رویانی است. مزودرم بینابینی (intermediate mesoderm) مزودرم کنار محوری و مزودرم صفحه جانبی را به هم متصل می‌کند (شکل‌های ۶-۸B,D و ۹-۶).



شکل ۸-۶ این مقاطع عرضی، تکوین لایه زایای مزودرم را نشان می‌دهند. A. روز ۱۷، B. روز ۱۹، C. روز ۲۰، D. روز ۲۱. صفحه مزودرمی نازک، به مزودرم کنار محوری (سومیت‌های آینده)، مزودرم بینابینی (واحد‌های دفعی آینده) و مزودرم صفحه جانبی تبدیل می‌شود. مزودرم صفحه جانبی به لایه‌های مزودرم جداری و احشایی که حفره داخل رویانی را آستر می‌کنند، تقسیم می‌شود.

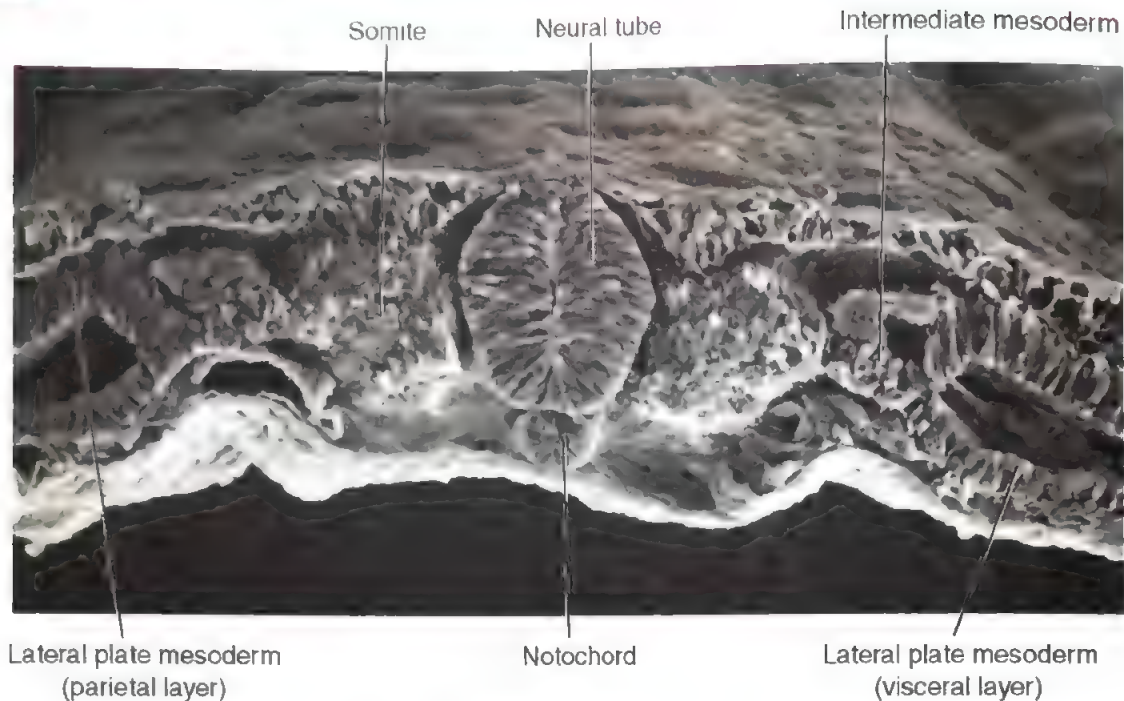
تنظیم مولکولی تشکیل سومیت‌ها

شکل‌گیری سومیت‌های قطعه قطعه شده از مزودرم پیش‌سومیتی (کنار محوری) غیرقطعه‌ای (شکل ۱۰-۶)، به ساعت قطعه‌ای شدن (segmentation clock) بستگی دارد که با بیان چرخه‌ای (cyclic expression) تعدادی از ژن‌ها ایجاد می‌شود. ژن‌های چرخه‌ای (cyclic genes) شامل اعضای مسیرهای پیام‌رسانی *WNT* و *NOTCH* است که در یک الگوی نوسانی (oscillating pattern) در مزودرم پیش‌سومیتی، بیان می‌شوند. بدین ترتیب، پروتئین Notch در مزودرم پیش‌سومیتی تجمع می‌یابد و برای تشکیل سومیت بعدی طرح‌ریزی می‌کند. سپس با تشکیل سومیت از مقدار پروتئین Notch کاسته می‌شود. افزایش پروتئین Notch باعث فعال شدن سایر ژن‌های ایجاد کننده الگوی قطعه‌ای که سومیت

را ایجاد می‌کنند، می‌شود. محدوده هر سومیت توسط اسید رتینوئیک (RA) و ترکیبی از *FGF-8* و *WNT3a* تنظیم می‌گردد. RA با غلظت بالا در ناحیه سری و با غلظت پایین در ناحیه دمی ولی ترکیب پروتئین‌های *WNT3a* و *FGF8* با غلظت بالا در ناحیه دمی و غلظت پایین در ناحیه سری بیان می‌شوند. این شیب‌های بیان دارای همپوشانی، ساعت قطعه‌ای شدن و فعالیت مسیر NOTCH را کنترل می‌کنند.

تمايز سومیت‌ها

زمانی که سومیت‌ها از مزودرم پیش‌سومیتی به وجود می‌آیند، به شکل یک توبی از سلول‌های مزودرمی (شبیه فیبروبلاست) هستند. این سلول‌ها بعداً تحت فرآیند اپی‌تلیزاسیون (epithelization) قرار می‌گیرند و به شکل یک دونات



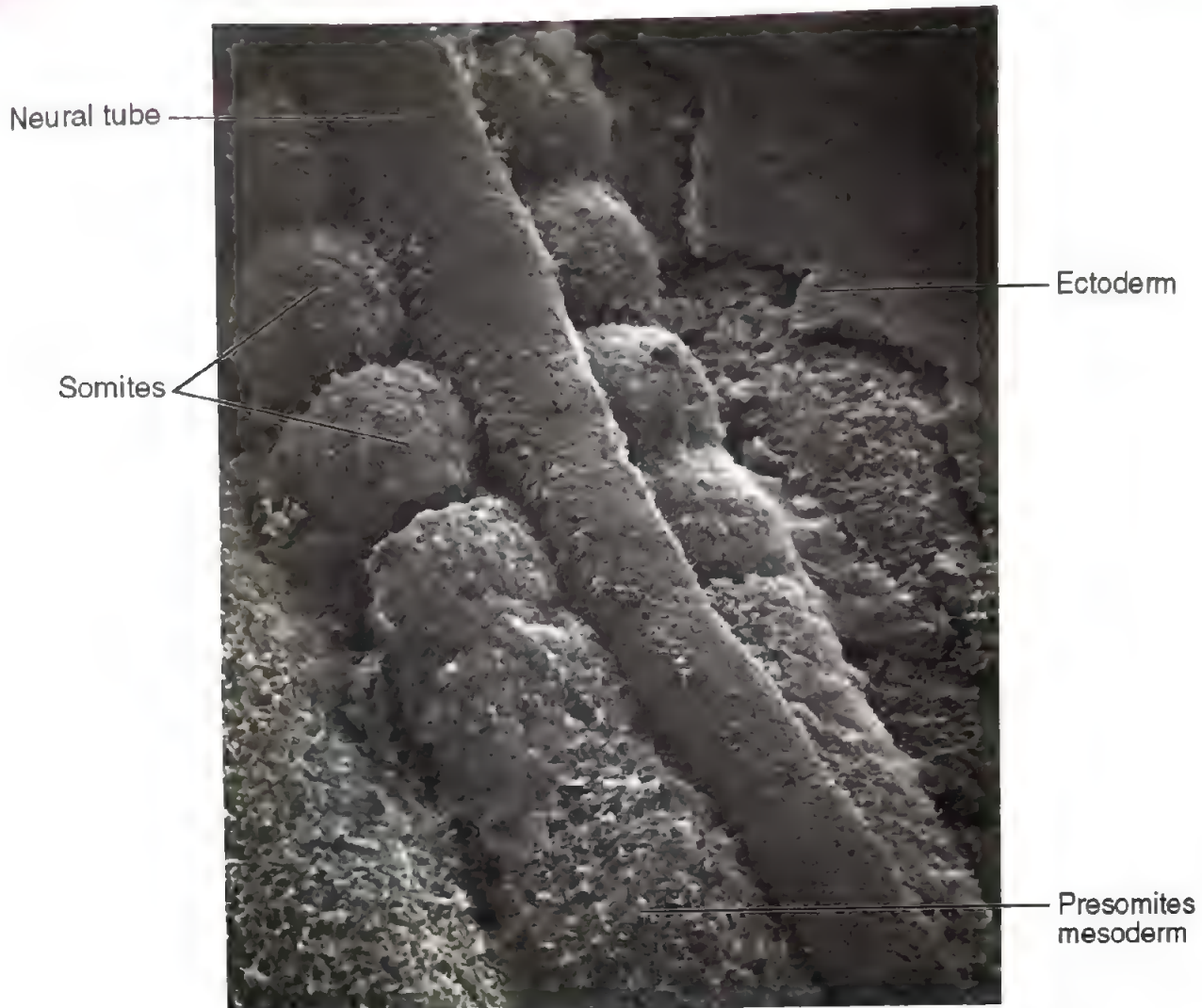
شکل ۹-۶. مقطع عرضی از سومیت‌ها و لوله عصبی که سازمان‌دهی مزودرم کنار محوری به سومیت‌ها و همچنین مزودرم صفحه جانبی و مزودرم بینابینی را نشان می‌دهد.

مجموع، به این سلول‌ها اسکروتوم (sclerotome) گفته می‌شود. اسکروتوم‌ها به مهره‌ها و دنده‌ها تبدیل خواهند شد (فصل ۱۰ را ببینید). سلول‌های لبه پشتی - داخلی (dorsomedial) و شکمی - طرفی (ventrolateral) بخش بالایی سومیت، سلول‌های پیش‌ساز عضلات و سلول‌های بین این دو گروه، درماتوم را می‌سازند (شکل ۱۱B-۶). سلول‌های هر دو گروه پیش‌سازهای عضلانی، دوباره مزانشیمی شده و به زیر درماتوم مهاجرت می‌کنند تا درمومیوتوم (dermomyotome) را بسازند (شکل ۱۱C,D-۶). علاوه بر آن، سلول‌های لبه شکمی - طرفی به لایه جداری مزودرم صفحه جانبی مهاجرت کرده و بخش اعظم ساختار عضلانی دیواره بدن (عضلات مایل خارجی، مایل داخلی و عرضی شکم) و قسمت عمده عضلات اندام‌ها را می‌سازند (شکل ۱۱B-۶). فصل ۱۱ را ببینید). سلول‌های درمومیوتوم در نهایت درم پوست پشت و عضلات پشت و دیواره بدن (عضلات بین دنده‌ای) و تعدادی از عضلات اندام‌ها را خواهند ساخت (فصل ۱۱ را ببینید). هر میوتوم و درماتوم عصب‌دهی خود را از قطعه مبدأ خود دریافت می‌کند. عصب‌دهی آنها ارتباطی به محل مهاجرت یافته سلول‌ها ندارد. بنابراین هر سومیت دارای اسکروتوم [اجزای غضروفی، تاندونی و استخوانی]، میوتوم (myotome) [جزء

جدول ۲-۶ تعداد سومیت‌ها در ارتباط با سن تقریبی رویان (بر حسب روز)

تعداد سومیت‌ها	سن تقریبی (روز)
۱-۴	۲۰
۴-۷	۲۱
۷-۱۰	۲۲
۱۰-۱۳	۲۳
۱۳-۱۷	۲۴
۱۷-۲۰	۲۵
۲۰-۲۳	۲۶
۲۳-۲۶	۲۷
۲۶-۲۹	۲۸
۲۹-۳۲	۳۰

(donat) حول یک لومن کوچک آرایش می‌یابند (شکل ۱۱-۶). با شروع هفته چهارم، سلول‌های سازنده جدارهای شکمی و داخلی سومیت، خصوصیات اپی‌تلیالی خود را از دست می‌دهند و دوباره مزانشیمی (شبیه فیبروبلاست) شده، جایگاه خود را تغییر داده و به اطراف لوله عصبی و نوتوکورد می‌روند. در



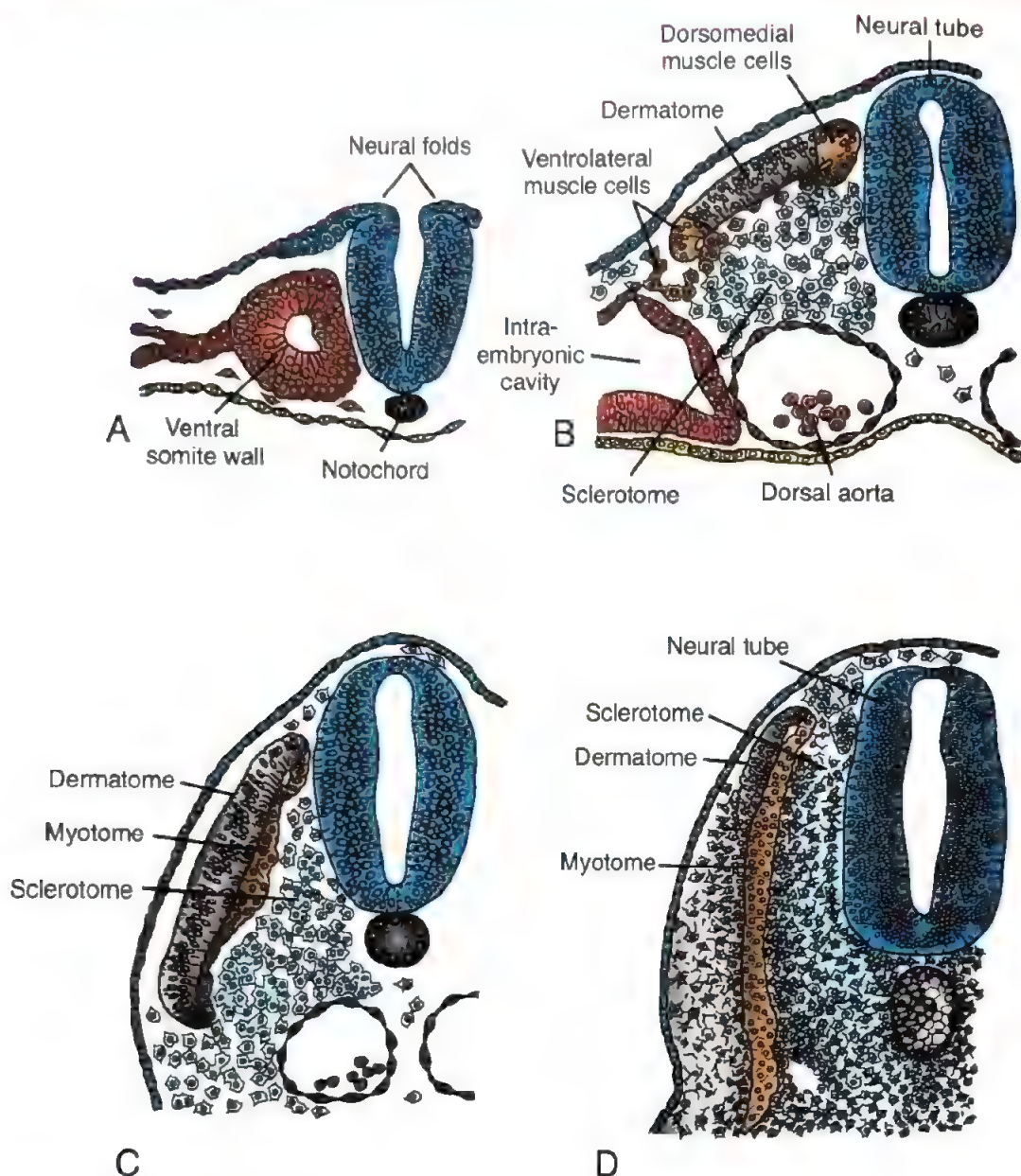
شکل ۱۰-۶ نمای پشتی سومیت‌های در حال تشکیل در امتداد لوله عصبی (اکتودرم در بخش‌هایی برداشته شده است). سومیت‌ها از مزودرم کنار محوری پیش‌سومیتی غیرقطعه‌ای در جهت دمی شکل می‌گیرند و در نواحی سری قطعه‌ای می‌شوند.

غضروف و استخوان برای شکل‌گیری مهره‌ها می‌شود. بیان *PAX3* (که توسط پروتئین‌های **WNT** از لوله عصبی پشتی تنظیم می‌شود)، ناحیه درمومیوتوم سومیت را مشخص می‌کند. پروتئین‌های **WNT** از لوله عصبی پشتی، بخش پشتی - داخلی سومیت را نیز هدف قرار داده و باعث شروع بیان ژن ویژه عضله (*MYF5*) در این بخش می‌شود تا پیش‌سازهای عضلانی کنار محوری (primaxial) ساخته شود. برهم‌کنش بین پروتئین *BMP4* مهار کننده (و احتمالاً *FGFs*) از مزودرم صفحه جانبی و محصولات **WNT** فعال کننده از اپی‌درم، باعث بیان یک ژن ویژه دیگر عضله (*MYOD*) از بخش پشتی - طرفی سومیت و تشکیل پیش‌سازهای عضلانی کنار محوری (primaxial) و دور از محور (abaxial) می‌شود. نوروتروفین ۳ (*NT-3*) [مترشح از ناحیه پشتی لوله عصبی] بخش میانی اپی‌تلیوم

عضلانی هر قطعه] و درماتوم (dermatome) [که درم پشت را می‌سازد]، است. هر میوتوم و درماتوم جز عصبی قطعه‌ای مخصوص به خود را دارد.

تنظیم مولکولی تمایز سومیت

پیام‌های تمایز سومیت از ساختارهای اطراف (نوتوکورد، لوله عصبی، اپی‌درم و مزودرم صفحه جانبی) می‌آیند (شکل ۱۲-۶). محصولات پروتئینی مترشح از ژن‌های *NOGGIN* و *sonic hedgehog (SHH)* که توسط نوتوکورد و صفحه کفی لوله عصبی تولید شده‌اند، تبدیل شدن بخش شکمی - داخلی سومیت به اسکروتوم را تحریک می‌کنند. وقتی القاء صورت گرفت، سلول‌های اسکروتوم عامل رونویسی *PAX1* را بیان می‌کنند. این عامل باعث آغاز آبخاری از ژن‌های سازنده



شکل ۱۱-۶ مراحل تکوین یک سومیت. A. سلول‌های مزودرمی دچار روند اپی‌تلیزاسیون شده و اطراف یک حفره کوچک، مرتب می‌شوند. B. سلول‌های جدارهای شکمی و داخلی سومیت، آرایش اپی‌تلیالی خود را از دست داده و به سمت لوله عصبی و نوتوکورد مهاجرت می‌کنند. این سلول‌ها مجموعاً اسکروتوم را که بعداً مهره‌ها و دنده‌ها را به وجود خواهد آورد، می‌سازند. سلول‌های نواحی پشتی - داخلی و شکمی - طرفی سومیت به سلول‌های پیش‌ساز عضلات تمایز می‌یابند. سلول‌هایی که در بین این نواحی قرار دارند، درماتوم را می‌سازند. C. هر دو گروه سلول‌های پیش‌ساز عضلات مزانشیمی شده و به زیر درماتوم مهاجرت می‌کنند تا درمومیوتوم را بسازند (B و C)، در حالی که برخی از سلول‌های گروه شکمی - طرفی به لایه جداری مزودرم صفحه جانبی مهاجرت می‌کنند. D. در نهایت سلول‌های درماتوم نیز مزانشیمی شده و به زیر اکتودرم مهاجرت می‌کنند تا درم پشت را بسازند (D).

صفحه جانبی متصل می‌کند (شکل‌های AD-۶ و ۹-۶)، به ساختارهای ادراری - تناسلی تمایز می‌یابد. این مزودرم در نواحی گردنی و سینه‌ای فوقانی، خوشه‌های سلولی قطعه‌ای (نفراتوم‌های آینده) را می‌سازد، در حالی که در بخش دمی‌تر،

پشتی سومیت را به درم تبدیل می‌کند.

مزودرم بینابینی

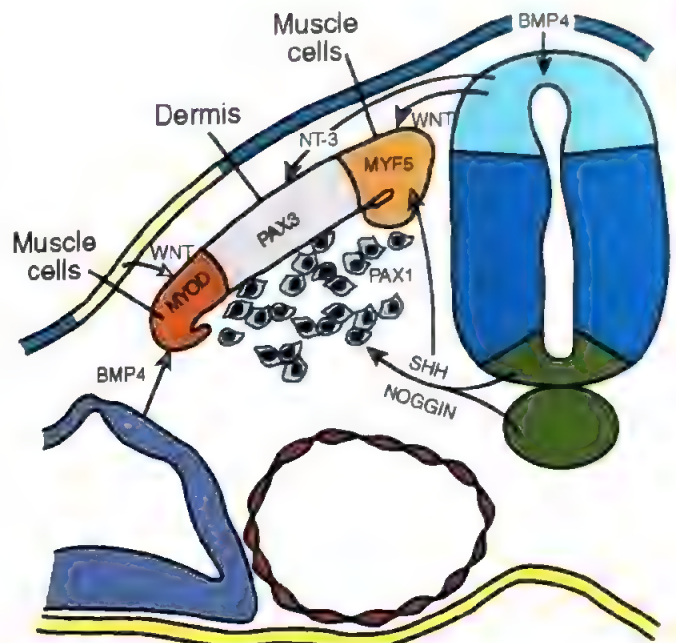
مزودرم بینابینی که موقتاً مزودرم کنار محوری را به مزودرم

احشایی (اسپلانکتیک) تقسیم می‌شود که به ترتیب حفره داخل رویانی را آستر کرده و ارگان‌ها را دربر می‌گیرند (شکل‌های ۸C,D-۶، ۹-۶ و ۱۳A-۶). مزودرم لایه جداري، همراه با اکتودرم روی آن، چین‌های جدار طرفی بدن (lateral body wall folds) را خواهد ساخت (شکل ۱۳A-۶). این چین‌ها به همراه چین‌های سری (سفالیک) و دمی (کودال)، جدار شکمی بدن (ventral body wall) را می‌بندند. سپس لایه جداري مزودرم صفحه جانبی، درم پوست جدار بدن و اندام‌ها، استخوان‌ها و بافت همبند اندام‌ها و جناغ (استرنوم) را می‌سازند. علاوه بر آن، اسکروتوم و سلول‌های پیش‌ساز عضلانی که به لایه جداري مزودرم صفحه جانبی مهاجرت می‌کنند، غضروف‌های دنده‌ای، عضلات اندام و بخش اعظم عضلات جدار بدن را می‌سازند (فصل ۱۱ را ببینید). لایه احشایی مزودرم صفحه جانبی به همراه اندودرم رویانی، دیواره لوله گوارش اولیه (gut tube) را می‌سازد (شکل ۱۳B-۶). سلول‌های مزودرمی لایه جداري احاطه کننده حفره داخل رویانی، غشاهای نازکی به نام غشاهای مزوتلیال (mesothelial membranes) یا غشاهای سروز (serous membranes) را می‌سازند که حفرات صفاق، جنب و پریکارد را آستر کرده و مایع سروز را ترشح می‌کنند (شکل ۱۳B-۶). سلول‌های مزودرم لایه احشایی، یک غشای سروز نازک اطراف هر ارگان خواهند ساخت (فصل ۷ را ببینید).

خون و عروق خونی

سلول‌ها و عروق خونی نیز از مزودرم به وجود می‌آیند. عروق خونی به دو شیوه ساخته می‌شوند: واسکولوژنزیس (vasculogenesis) که در آن عروق خونی از جزایر خونی ساخته می‌شوند (شکل ۱۴-۶) و آنژیوژنزیس (angiogenesis) که مستلزم جوانه زدن از عروق از قبل موجود است. اولین جزایر خونی در هفته سوم تکوین در مزودرم احاطه کننده جدار کیسه زرده و کمی بعد در مزودرم صفحه جانبی و سایر نواحی ظاهر می‌شوند (شکل ۱۵-۶). این جزایر از سلول‌های مزودرمی مشتق می‌شوند که جهت ساخت همانژیوبلاست‌ها (hemangioblasts) [پیش‌ساز مشترک عروق و سلول‌های خونی] القاء شده‌اند.

با این که اولین سلول‌های خونی در جزایر خونی دیوار کیسه زرده ظاهر می‌شوند، اما این جمعیت سلولی موقت هستند. سلول‌های بنیادی خون‌ساز (hematopoietic stem

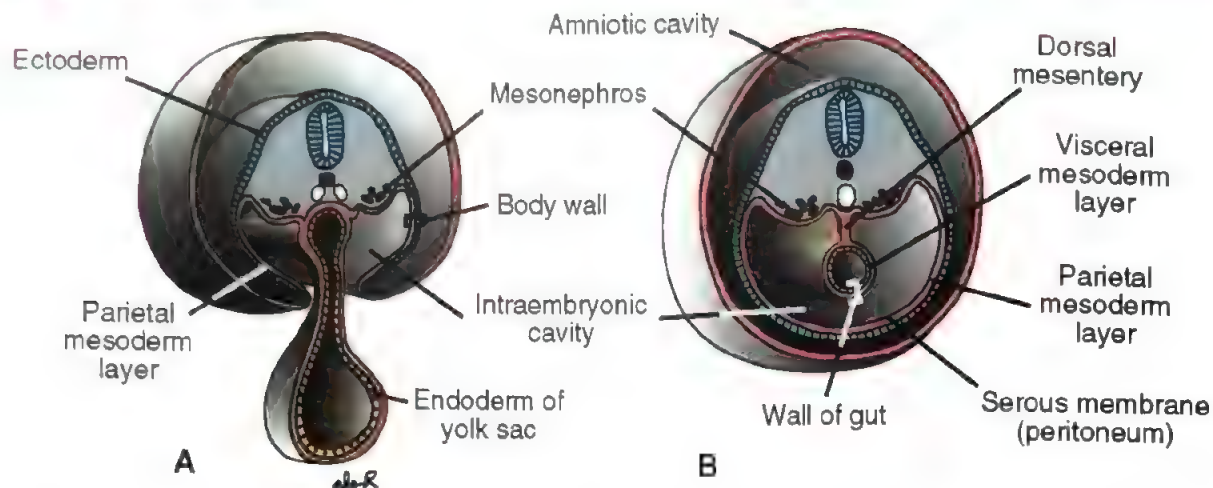


شکل ۱۲-۶ الگوهای بیان ژن‌های تنظیم کننده تمایز سومیت. sonic hedgehog (SHH) و noggin ترشح شده توسط نوتوکورد و صفحه کفی لوله عصبی باعث می‌شوند تا بخش شکمی سومیت، اسکروتوم را بسازد و PAX1 را بیان کند. نیز به نوبه خود غضروف‌سازی و تشکیل مهره‌ها را کنترل می‌کند. پروتئین‌های WNT لوله عصبی پشتی، PAX3 را فعال می‌کند. نیز در میوتوم را مشخص می‌کند. پروتئین‌های WNT نیز بخش پشتی - داخلی سومیت را جهت تمایز سومیت به سلول‌های پیش‌ساز عضلات و بیان ژن ویژه عضله یعنی MYF5 تحریک می‌کند. بخش میانی پشتی سومیت تحت تأثیر نوروتروفین ۳ (NT-3) بیان شده در لوله عصبی پشتی، به درم تبدیل می‌شود. سلول‌های پیش‌ساز عضلانی دیگری نیز از بخش پشتی - طرفی سومیت تحت تأثیر مشترک پروتئین WNT فعال کننده و پروتئین BMP4 مهار کننده (که با هم بیان MyoD را فعال می‌کنند) ایجاد می‌شوند.

توده‌های بافتی غیرقطعه‌ای [طناب نفروژنیک (nephrogenic cord)] را می‌سازد. واحدهای خارج کننده دستگاه ادراری و گنادها (غدد جنسی) از مزودرم بینابینی که بخشی از آن قطعه‌قطعه و بخشی دیگر غیرقطعه قطعه است، تکوین می‌یابند (فصل ۱۶ را ببینید).

مزودرم صفحه جانبی

مزودرم صفحه جانبی به دو لایه جداري (سوماتیک) و



شکل ۱۳-۸. مقطع عرضی از رویان ۲۱ روزه در ناحیه مزونفروز که لایه‌های مزودرم جداری و احشایی را نشان می‌دهد. حفرات داخل رویانی با حفره خارج رویانی (حفره کوریونیک) در ارتباط هستند. B. مقطع در پایان هفته چهارم. مزودرم جداری و اکتودرم رویی، جدار شکمی و طرفی بدن را می‌سازند. به غشای صفاقی (سروزی) توجه کنید.

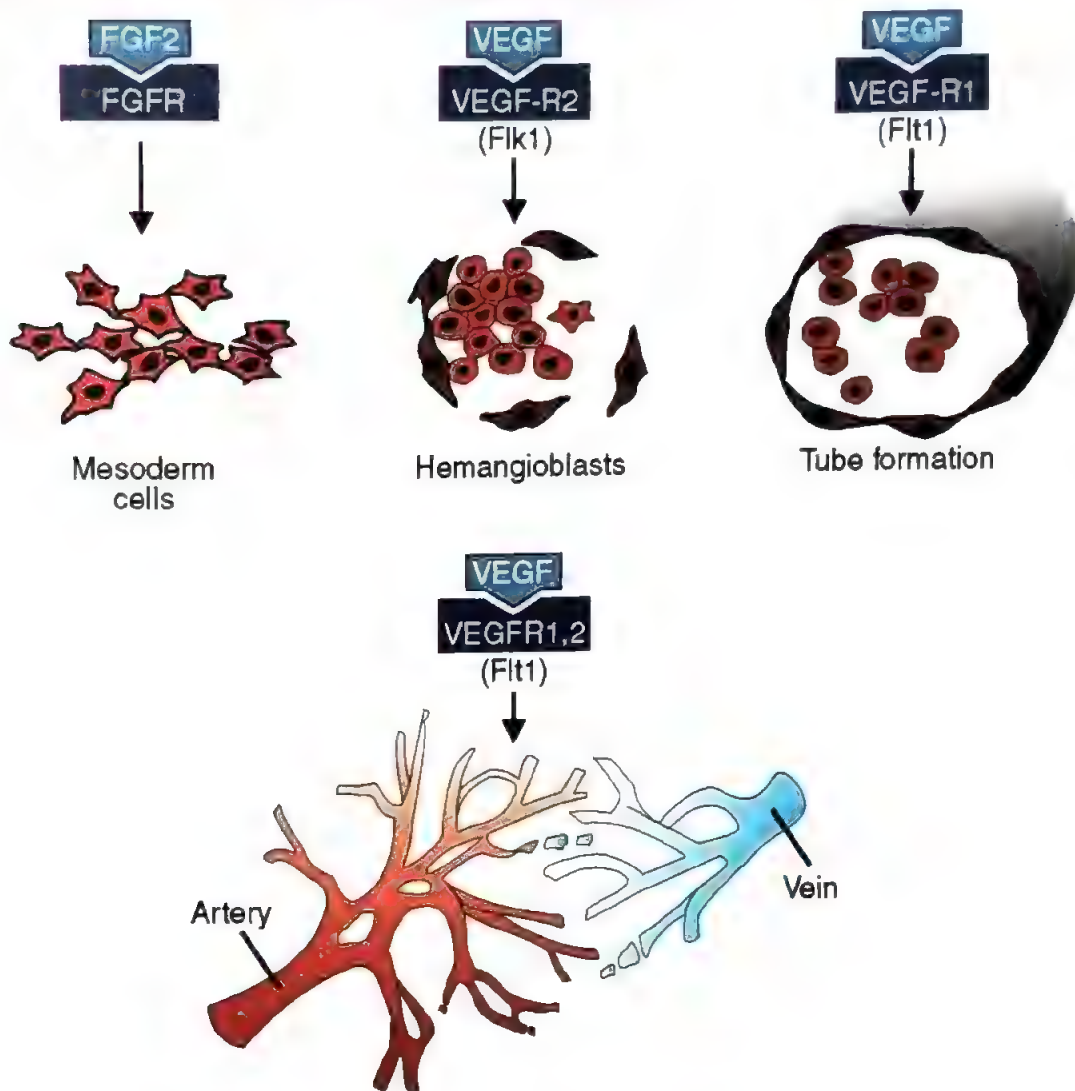
در نهایت توسط VEGF مترشحه از سلول‌های مزودرم اطراف، به سلول‌های اندوتلیال تبدیل می‌شوند (شکل ۱۴-۶). سپس همین عامل (EGF) به هم پیوستن این سلول‌های اندوتلیال را با اولین عروق خونی ابتدایی تنظیم می‌کند.

وقتی روند واسکولوژنیزس انجام شد و یک بستر عروقی اولیه که شامل آئورت پشتی (dorsal aorta) و وریدهای کاردینال (cardinal veins) است، شکل گرفت، سایر ساختارهای عروقی توسط روند آنژیوژنیزس (جوانه زدن عروق جدید) به آن اضافه می‌شود (شکل ۱۴-۶). این روند نیز با VEGF واسطه‌گری می‌شود به طوری که VEGF سلول‌های اندوتلیال را در نقاطی که باید عروق جدید شکل بگیرند، تحریک می‌کند. بلوغ و شکل‌گیری ساختارهای عروقی تازمانی که الگوی کامل شکل بگیرد، توسط عوامل رشد دیگری که شامل عامل رشد مشتق از پلاکت (platelet-derived growth factor: PDGF) و عامل رشد تغییر شکل دهنده بتا ($TGF-\beta$) است، تنظیم می‌شود. اختصاصی شدن شریان‌ها، وریدها و دستگاه لنفاوی کمی بعد از القای آنژیوبلاست اتفاق می‌افتد. SHH مترشحه از نوتوکورد، مزانشیم اطراف را القاء می‌کند تا VEGF را بیان کند. بیان VEGF نیز به نوبه خود مسیر NOTCH (یک مسیر گیرنده ترانس‌ممبران) را القاء می‌کند. مسیر NOTCH باعث تکوین اختصاصی شریان‌ها از طریق بیان *EPHRINB2* (افرین‌ها لیگاند هاستند که به گیرنده‌های Eph در مسیری درگیر با پیام‌رسانی تیروزین

cells) نهایی از مزودرم احاطه کننده آئورت در محلی نزدیک به کلیه مزونفریک در حال تکوین [منطقه‌ای به نام ناحیه آئورت - گناد - مزونفروز (aorta-gonad-mesonephros region: AGM)] مشتق می‌شوند. این سلول‌ها در کبد تجمع می‌یابند و کبد تبدیل به ارگان اصلی خونساز رویان و جنین از (تقریباً) ماه دوم تا هفتم تکوین می‌شود. سلول‌های بنیادی از کبد به مغز استخوان می‌روند، به طوری که مغز استخوان، بافت نهایی خونساز در ماه هفتم بارداری خواهد بود و پس از آن کبد عملکرد خونسازی خود را از دست خواهد داد.

تنظیم مولکولی تشکیل عروق خونی

FGF2 تکوین جزایر خونی را از سلول‌های مزودرمی کارآمد که همانژیوبلاست‌ها را تشکیل می‌دهند، القاء می‌کند. همانژیوبلاست‌ها تحت تأثیر عامل رشد اندوتلیال عروقی (vascular endothelia growth factor: VEGF) مترشحه از سلول‌های مزودرم اطراف، عروق و سلول‌های خونی را به وجود می‌آورد. پیام جهت بیان VEGF ممکن است *HOXB5* را درگیر کند. *HOXB5* باعث تنظیم افزایشی گیرنده VEGF به نام *FLK1* می‌شود (شکل ۱۴-۶). همانژیوبلاست‌ها در مرکز جزایر خونی، سلول‌های بنیادی خونساز (پیش‌ساز همه سلول‌های خونی) را می‌سازند، در حالی که همانژیوبلاست‌های محیطی به آنژیوبلاست‌ها (پیش‌ساز عروق خونی) تمایز می‌یابند. این آنژیوبلاست‌ها تریاید می‌یابند و



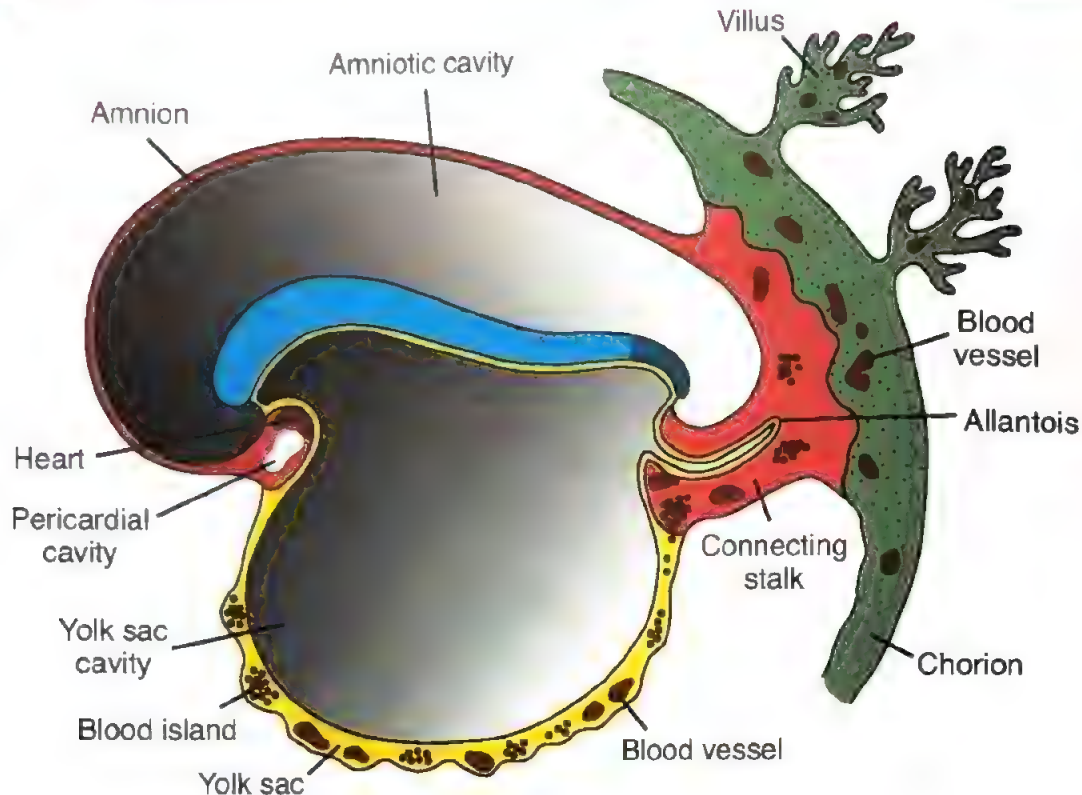
شکل ۱۴-۶. عروق خونی به دو شیوه تکامل می‌یابند: واسکولوژنز (A-C) که در آن عروق خونی از جزایر خونی مشتق می‌شوند و آنژیوژنز (D) که در آن عروق جدید از عروق از قبل موجود جوانه می‌زنند. در حین واسکولوژنز، عامل رشد فیبروبلاست ۲ (FGF2) به گیرنده خود بر روی زیرمجموعه‌های سلول‌های مزودرمی متصل می‌شود و آنها را جهت تشکیل همانژیوبلاست القاء می‌کند. سپس تحت تأثیر عامل رشد اندوتلیالی عروقی (VEGF) که از طریق دو گیرنده متفاوت عمل می‌کند، این سلول‌ها اندوتلیومی شده و با پیوستن به هم، عروق را می‌سازند. آنژیوژنز نیز توسط VEGF تنظیم می‌شود. VEGF تزايد سلول‌های اندوتلیومی را در نقاطی که عروق جدید از عروق از قبل موجود جوانه خواهند زد، تحریک می‌کند. شکل‌گیری نهایی و پایداری دستگاه عروقی با عامل رشد مشتق از پلاکت‌ها (PDGF) و عامل رشد تغییر شکل دهنده بتا ($TGF-\beta$) کامل می‌شود.

جوانه‌زدن عروق تصادفی نبوده و دارای الگو است و به نظر می‌رسد عوامل راهنمای مشابه با عوامل به کار رفته در دستگاه عصبی در آن دخیل باشند.

■ مشتقات لایه زایای اندودرم

لوله گوارش، دستگاه اصلی ایجاد شده توسط لایه زایای اندودرم است. این لایه زایا سطح شکمی رویان را می‌پوشاند و سقف

کیناز متصل می‌شوند) می‌گردد. علاوه بر اختصاصی شدن شریان‌ها، بیان *EPHRINB2* باعث سرکوب سرنوشت سلول وریدی می‌شود. همچنین پیام‌رسانی NOTCH باعث تنظیم افزایشی بیان *EPHB4* (یک ژن ویژه وریدی) می‌شود، اما اینکه چگونه این ژن و سایر ژن‌ها تکوین وریدی را سازمان‌دهی می‌کند، مشخص نیست. از سوی دیگر، به نظر می‌رسد *PROX1* (یک عامل رونویسی حاوی بخش هومئو [homeodomain]) ژن اصلی برای تمایز عروق لنفاوی باشد.



شکل ۶-۱۵. شکل‌گیری عروق خونی خارج رویانی در پرزها، کوریون، ساقه اتصال دهنده و جدار کیسه زرده در رویان پیش سومیتی تقریباً ۱۹ روزه.

سه ناحیه تقسیم می‌شود: پیشین روده (foregut)، میان روده (midgut) و پسین روده (hindgut) (شکل ۶-۱۷C). میان روده موقتاً توسط یک ساقه پهن به نام مجرای زردی (vitelline duct) یا مجرای کیسه زرده (yolk sac duct) با کیسه زرده در ارتباط است (شکل ۶-۱۷D). این مجرا در ابتدا پهن است اما با رشد بیشتر رویان، باریک و طولی‌تر می‌شود (شکل‌های ۶-۱۷D و ۶-۱۸B).

انتهای سری پیشین روده موقتاً توسط غشای اکتودرمی - اندودرمی به نام غشای دهانی - حلقی (oropharyngeal membrane) محدود شده است (شکل ۶-۱۷A, C). این غشا استومادئوم (stomodeum) [حفره دهان ابتدائی مشتق از اکتودرم] را از حلق (بخشی از پیشین روده مشتق شده از اندودرم) جدا می‌کند. در هفته چهارم، غشای دهانی - حلقی پاره شده و ارتباط بازی بین حفره دهان و روده ابتدائی (primitive gut) ایجاد می‌گردد (شکل ۶-۱۷D). پسین روده نیز موقتاً به یک غشای اکتودرمی - اندودرمی به نام غشای کلوآک (cloacal membrane) خاتمه می‌یابد (شکل ۶-۱۷C). این غشاء بخش بالایی مجرای مقعدی را که منشأ اندودرمی دارد، از بخش پایینی که پروکتودئوم (proctodeum) نام دارد، جدا می‌کند.

کیسه زرده را می‌سازد (شکل ۶-۱۷A). به هر حال، با تکوین و رشد وزیکل‌های مغزی، صفحه رویانی به درون حفره آمنیوتیک برجسته می‌شود. در این زمان طولی شدن لوله عصبی باعث می‌شود که رویان به شکل حالت جنینی خمیده شود که در این حالت نواحی (چین‌های) سری و دمی در جهت شکمی حرکت می‌کنند (شکل ۶-۱۷). به طور همزمان، چین‌های طرفی در جدار بدن تشکیل می‌شوند که در جهت شکمی حرکت کرده و جدار شکمی بدن را می‌بندند (شکل ۶-۱۸). همزمان با حرکت چین‌های سری و دمی و چین‌های طرفی در جهت شکمی، آمنیون نیز با آنها به سمت پایین می‌رود و رویان درون حفره آمنیوتیک قرار می‌گیرد (شکل‌های ۶-۱۷ و ۶-۱۸). جدار شکمی بدن به جز در ناحیه ناف (جایی که ساقه اتصال دهنده و مجرای کیسه زرده به جدار متصل باقی مانده‌اند)، به طور کامل بسته می‌شود (شکل‌های ۶-۱۷ و ۶-۱۹). عدم بسته‌شدن چین‌های طرفی بدن منجر به ایجاد نقایص جدار شکمی بدن (ventral body wall defects) می‌گردد (فصل ۷ را ببینید). در نتیجه رشد سری - دمی و بسته‌شدن چین‌های جدار طرفی بدن، بخش اعظم و ممتدی از حفره آستر شده با اندودرم، وارد بدن رویان شده و لوله گوارش اولیه را می‌سازد. این لوله به

نکات بالینی

همانژیوماهای مویرگی

همانژیوماهای مویرگی (capillary hemangiomas) تجمعات متراکم غیرطبیعی از عروق خونی مویرگی هستند که شایع‌ترین تومورهای کودکان را تشکیل می‌دهند و تقریباً در ۱۰ درصد تولدها اتفاق می‌افتند. ممکن است این همانژیوماها در هر جایی اتفاق بیفتند، اما اغلب در ساختارهای کرانیوفاسیال (جمع‌های - صورتی) دیده می‌شوند (شکل ۱۶-۶). ممکن است ضایعات صورتی

موضعی یا منتشر باشند. ضایعات منتشر عوارض ثانویه بیشتری دارند که شامل زخم، جوشگاه زخم (اسکار) و انسداد مجاری هوایی (همانژیوماهای مندیبولار؛ شکل ۱۶B-۶) است. عامل رشد شبه‌انسولین ۲ (insulin-like growth factor 2) در این ضایعات زیاد بیان می‌شود و می‌تواند یکی از عوامل ایجادکننده رشد غیرطبیعی عروق باشد. اینکه آیا VEGF نقشی در این ناهنجاری دارد یا نه، مشخص نشده است.



شکل ۱۶-۶. A. همانژیومای مویرگی موضعی. B. همانژیومای مویرگی منتشر درگیرکننده حفره دهان.

نقش موقتی است. یکی از عملکردهای اصلی کیسه زرده ایجاد محلی برای سلول‌های زایا (germ cells) است. این سلول‌ها در جدار خلفی کیسه زرده قرار می‌گیرند و سپس به سمت گنادها مهاجرت می‌کنند تا اووسیت‌ها و اسپرم‌ها را بسازند (فصل ۱۶ ببینید).

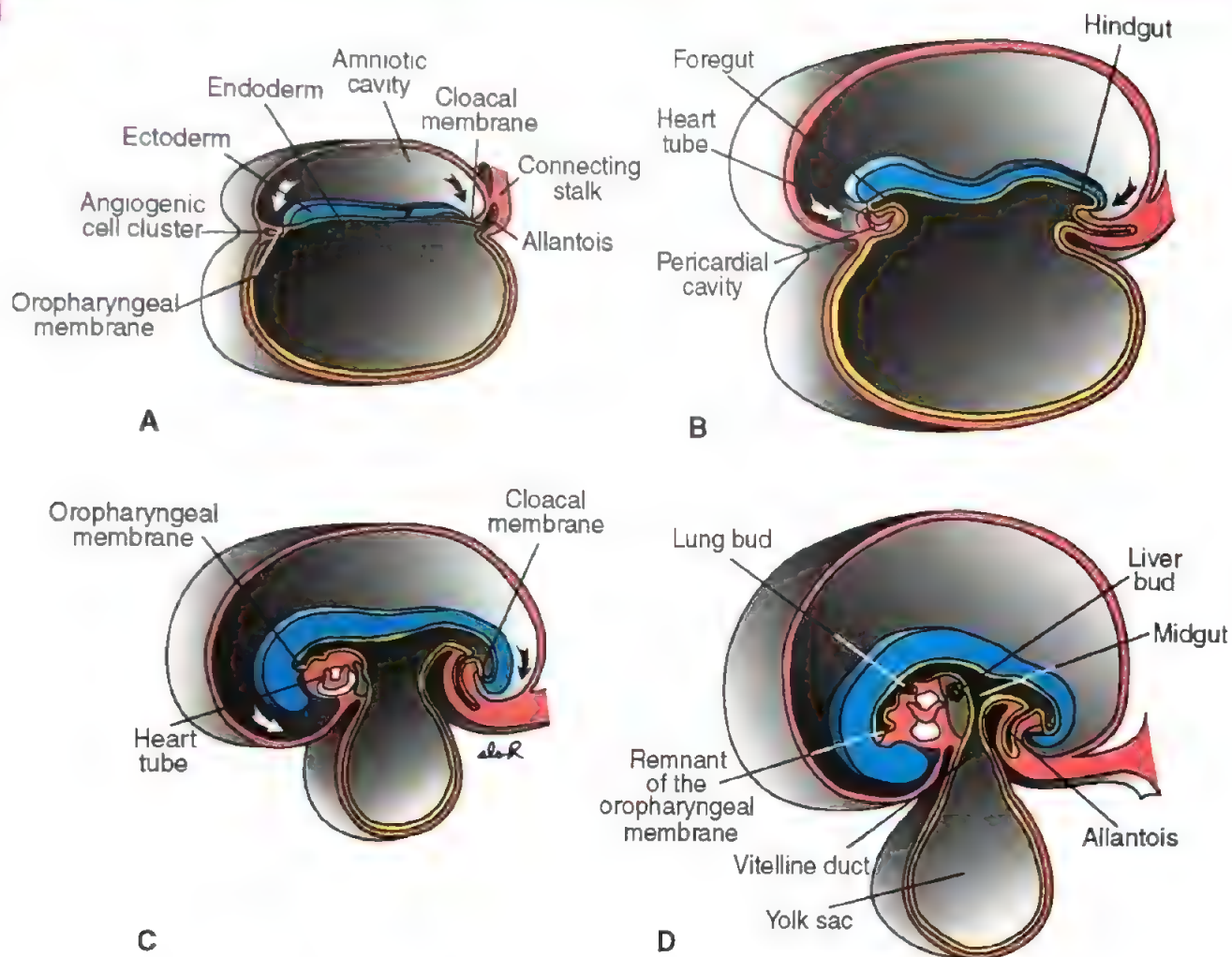
بدین ترتیب، لایه زایای اندودرم در ابتدا اپی‌تلیوم آسترکننده روده ابتدایی (gut) و بخش‌های داخلی رویانی آلانتوئیس و مجرای زرده‌ای را می‌سازد (شکل ۱۹A-۶). در ادامه تکوین، از این لایه مشتقات زیر ایجاد می‌شود:

- آستر اپی‌تلیومی مجرای تنفسی
- پارانشیم تیروئید، پاراتیروئید، کبد و پانکراس (فصول ۱۵ و ۱۷ را ببینید).
- استرومای رتیکولار لوزه‌ها و تیموس

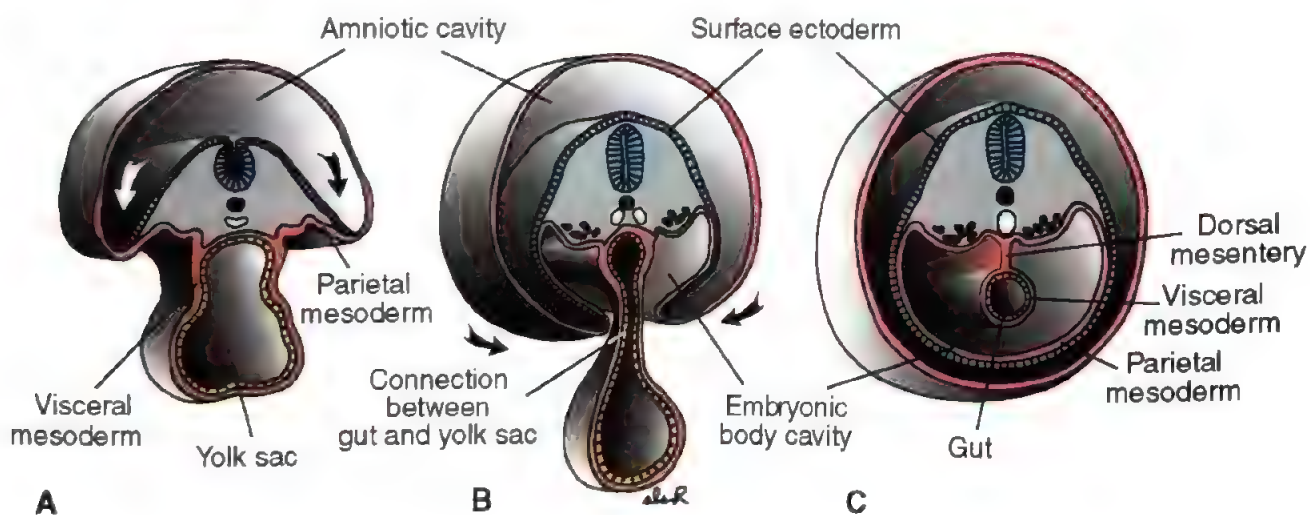
پروکتودنوم در اثر اینوژیناسیون یک حفره پوشیده از اکتودرم ایجاد می‌شود. این غشا در هفته هفتم پاره می‌شود تا سوراخ مقعد ایجاد گردد.

نتیجه مهم دیگر رشد سری - دمی و چین‌خوردگی طرفی، الحاق نسبی آلانتوئیس به درون بدن رویان در جایی که **کلواک** (cloaca) را می‌سازد، است (شکل ۱۹A-۶). بخش دیستال آلانتوئیس ارتباط خود را با ساقه اتصال دهنده حفظ می‌کند. تا هفته پنجم، مجرای کیسه زرده، آلانتوئیس و عروق نافی به ناحیه نافی محدود می‌شوند (شکل ۱۹-۶).

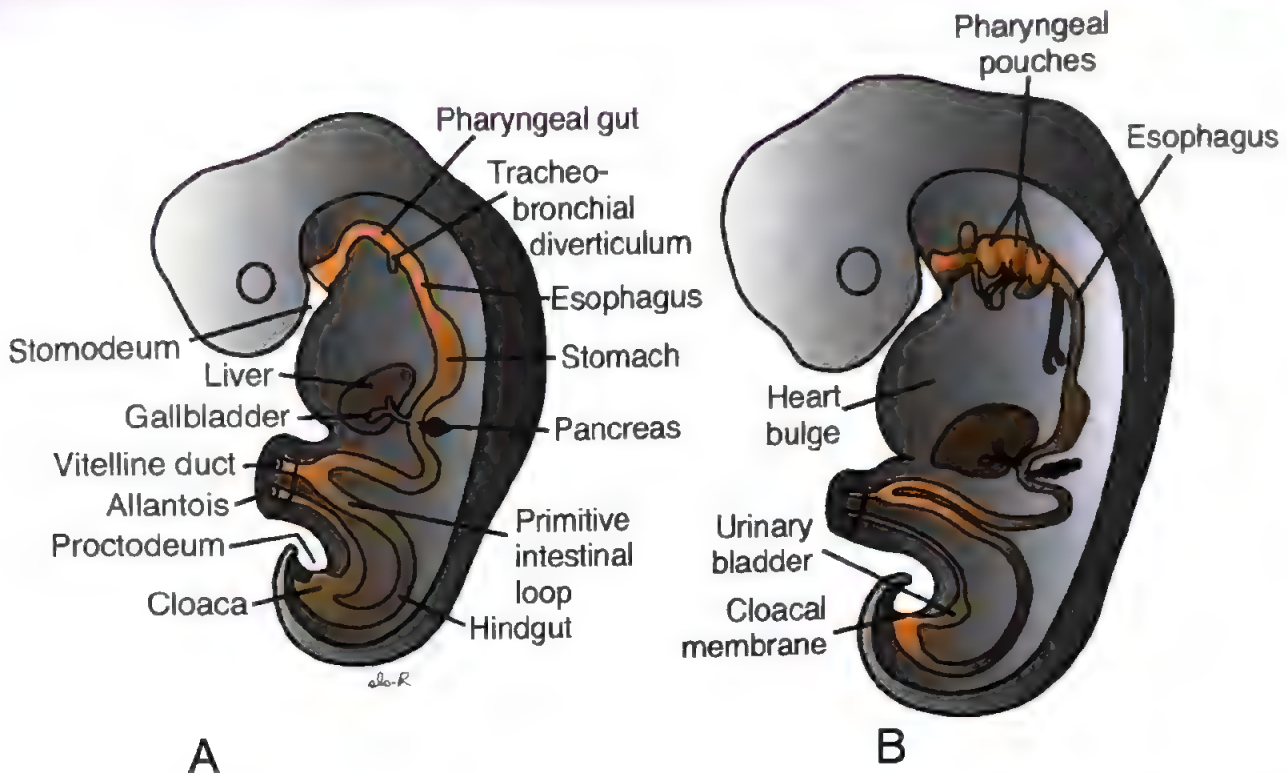
نقش کیسه زرده مشخص نشده است. ممکن است کیسه زرده در مراحل اولیه تکوین قبل از به وجود آمدن عروق خونی به عنوان یک ارگان تغذیه‌کننده عمل کند. همچنین کیسه زرده در تشکیل برخی سلول‌های خونی اولیه شرکت می‌کند. البته این



شکل ۱۷. ۶. مقاطع سائیتال در خط وسط رویان‌ها در مراحل مختلف تکوین جهت مشخص کردن چین‌خوردگی سری - دمی و اثر آن بر روی وضعیت حفره آستر شده با اندودرم. A. روز ۱۷. B. روز ۲۲. C. روز ۲۴. D. روز ۲۸. پیکان‌ها: چین‌خوردگی‌های سری و دمی.



شکل ۱۸. ۶. مقاطع عرضی رویان در مراحل مختلف تکوین جهت نشان دادن چگونگی اثر چین‌خوردگی طرفی بر روی حفره آستر شده با اندودرم. A. چین‌خوردگی شروع می‌شود. B. مقطع عرضی از وسط میان روده برای نشان دادن ارتباط بین روده و کیسه زرده. C. مقطع بلافاصله در پایین میان روده برای نشان دادن جدار شکمی شکم و معلق بودن لوله گوارش ابتدائی از جدار پشتی شکم توسط مزاتر آن. پیکان‌ها: چین‌های طرفی.



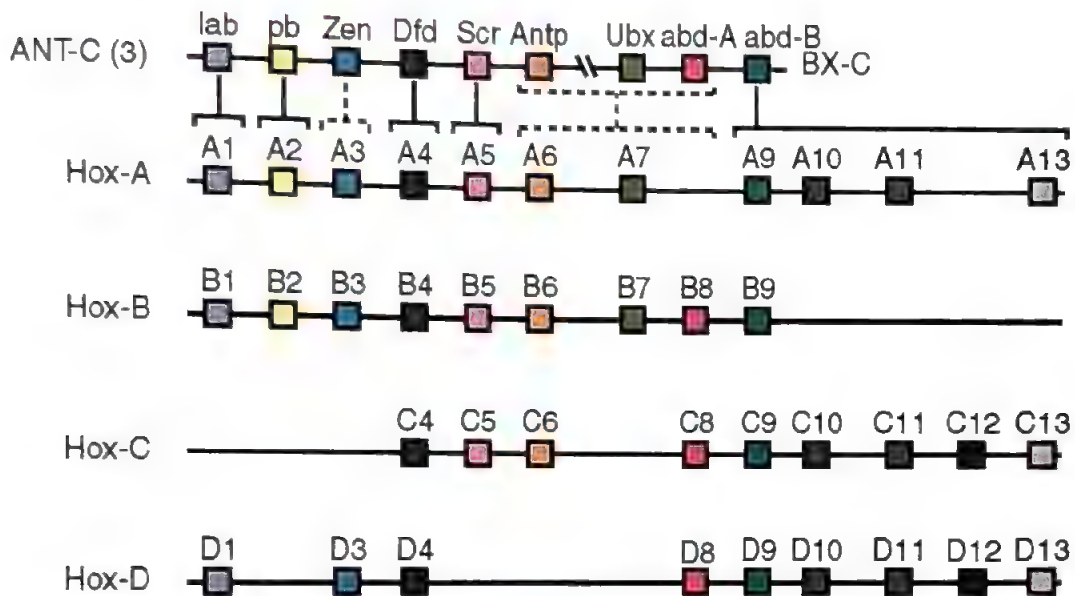
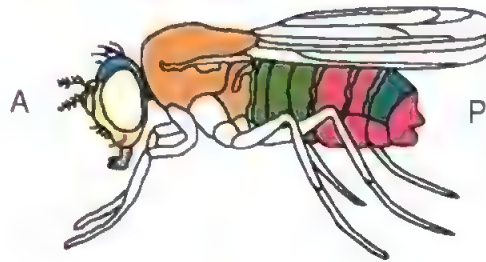
شکل ۱۹. ۶. مقاطع ساژیتال رویان‌هایی که مشتقات لایه زایای اندودرمی را نشان می‌دهند. A. بن‌بست‌های حلقی، آستر اپی‌تلیومی جوانه‌های ریوی و نای، کبد، کیسه صفرا و پانکراس. B. مثانه از کلواک مشتق شده است و در این مرحله از تکوین، با آلتوتویس ارتباط آزادانه دارد.

هومئوتیک هستند، در یک کروموزوم منفرد به شکل یک واحد عملکردی سازماندهی شده‌اند. بنابراین، ژن‌های تعیین‌کننده ساختارهای سری‌تر که در انتهای ۳' رشته DNA قرار گرفته‌اند، در ابتدا بیان می‌شوند و ژن‌های تنظیم‌کننده تکوین نواحی خلفی که در انتهای ۵' قرار گرفته‌اند، پس از آن بیان می‌شوند (شکل ۲۰-۶). این ژن‌ها در انسان محافظت شده‌اند (conserved)، به طوری که چهار کپی (*HOXA*, *HOXB*, *HOXC* و *HOXD*) از آنها وجود دارند که همانند ژن‌های مشابه مگس سرکه آرایش یافته و بیان می‌شوند. بنابراین هر خوشه در کروموزومی جداگانه قرار دارد و ژن‌ها در هر گروه از ۱ تا ۱۳ شماره‌گذاری شده‌اند (شکل ۲۰-۶). ژن‌هایی با شماره مشابه (اما متعلق به خوشه‌های متفاوت)، یک گروه پارالوگ مثل *HOXA4*, *HOXB4*, *HOXC4* و *HOXD4* می‌سازند. الگوی بیان این ژن‌ها براساس شواهدی که از آزمایشات *knockout* (که در آن موش‌هایی به وجود می‌آیند که یک ژن یا تعداد بیشتری از ژن‌ها وجود ندارند) به دست آمده‌اند، از فرضیه نقش این ژن‌ها در الگو و سازماندهی سر به دم (cranial-to-caudal patterning) مشتقات هر سه لایه زایا حمایت می‌کنند. برای مثال، الگوی بیان دارای همپوشانی کم

- آستر اپی‌تلیومی مثانه و پیشابراه (فصل ۱۶ را ببینید).
- آستر اپی‌تلیومی حفره صماخی و لوله شنوایی (فصل ۱۹ را ببینید).

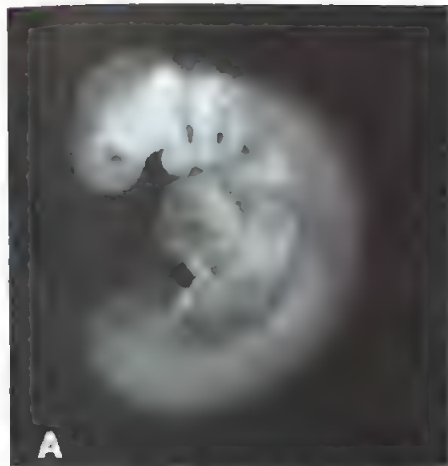
■ الگوی محور قدامی - خلفی: تنظیم توسط ژن‌های هومئوباکس

ژن‌های هومئوباکس (*homeobox*) به دلیل داشتن بخش هومئو (*homeodomain*) [یک موتیف متصل‌شونده به DNA (*DNA-binding motif*)]، به اسم هومئوباکس شناخته شده‌اند. این ژن‌ها عامل رونویسی را که باعث فعال‌شدن آشناری از ژن‌های تنظیم‌کننده پدیده‌هایی مثل قطعه‌قطعه شدن و شکل‌گیری محورها می‌شوند را کدگذاری می‌کنند. بسیاری از ژن‌های هومئوباکس در خوشه‌های هومئوتیک (*homeotic clusters*) جمع شده‌اند، در حالی که سایر ژن‌ها نیز حاوی بخش هومئو (*homeodomain*) هستند. یک خوشه مهم از ژن‌های تعیین‌کننده محور سری - دمی، مجموعه ژنی هومئوتیک *Hom-C* در مگس سرکه است. این ژن‌ها که حاوی کلاس‌های *Antennapedia* و *Bithorax* از ژن‌های



Anterior 3' ← 5' Posterior
Early Late
High RA response Low RA response

شکل ۲۰-۶. این تصویر طرز قرارگیری ژن‌های هومئوباکس کلاس‌های *Antennapedia* (*ANT-C*) و *Bithorax* (*BX-C*) مگس سرکه و ژن‌های همولوگ محافظت شده همان کلاس‌ها را در انسان نشان می‌دهد. در حین تکامل (evolution)، این ژن‌ها مضاعف و دو برابر شده‌اند، به طوری که در انسان چهار نسخه از آنها بر روی چهار کروموزوم متفاوت قرار گرفته‌اند. همولوژی بین ژن‌های مگس سرکه و ژن‌های هر خوشه ژنی انسانی با رنگ مشخص شده است. ژن‌های دارای شماره مشابه اما قرار گرفته بر روی کروموزوم‌های متفاوت، یک گروه پارالوگ را می‌سازند. همان طور که در دیاگرام‌های رویان مگس و موش نشان داده شده است، بیان ژن‌ها در جهت سری به دمی از انتهای ۳' (که زودتر بیان می‌شود) به ۵' (که دیرتر بیان می‌شود) است. اسید رتینوئیک (RA) بیان این ژن‌ها را تعدیل می‌کند. البته ژن‌هایی که در انتهای ۳' قرار دارند، به این ترکیب پاسخ بیشتری نشان می‌دهند.



شبیوه ۲۱-۲۶. نمای طرفی رویان ۲۸ سومیتی انسان. ویژگی‌های خارجی اصلی، قوس‌های حلقی و سومیت‌ها هستند. به برآمدگی کبدی-پریکاردیال توجه کنید. B. همان رویان از زاویه متفاوت برای نشان دادن اندازه کیسه زرده.

در طول ماه دوم تکوین، ظاهر خارجی رویان به واسطه افزایش اندازه سر و شکل‌گیری اندام‌ها، صورت، گوش‌ها، بینی و چشم‌ها تغییر می‌کند. با شروع هفته پنجم، اندام‌های فوقانی (forelimbs) و اندام‌های تحتانی (hind limbs) به شکل جوانه‌های پارویی شکل ظاهر می‌شوند (شکل ۲۲-۶). اندام‌های فوقانی در پشت برآمدگی پریکاردی و در سطح چهارمین سومیت گردنی تا اولین سومیت سینه‌ای قرار گرفته‌اند که این موقعیت عصب‌گیری آنها از شبکه بازویی (brachial plexus) را توجیه می‌کند. جوانه‌های اندام‌های تحتانی با اندکی تأخیر بلافاصله در پایین محل اتصال ساقه نافی در سطح سومیت‌های کمری و خاجی فوقانی ظاهر می‌شوند. با رشد بیشتر، بخش‌های انتهایی جوانه‌ها پهن می‌شوند و یک تنگی مدور آنها را از قطعه استوانه‌ای‌تر پروگزیمال جدا می‌کند (شکل ۲۳-۶). به زودی چهار ناودان شعاعی که پنج ناحیه نسبتاً ضخیم را از هم جدا می‌کنند، در بخش دیستال جوانه‌ها ظاهر می‌شوند که نشان‌دهنده نمای اولیه تشکیل انگشتان هستند (شکل ۲۳-۶).

این ناودان‌ها که تحت عنوان شعاع‌ها (rays) شناخته می‌شوند، ابتدا در ناحیه دست و اندکی بعد در پاها نیز ظاهر می‌گردند. تکوین اندام فوقانی از لحاظ زمانی اندکی جلوتر از اندام تحتانی پیش می‌رود. همزمان با تشکیل انگشتان دست و پا (شکل ۲۴-۶)، یک تنگی ثانویه بخش پروگزیمال جوانه‌ها را به دو قطعه تقسیم می‌کند، به طوری که سه بخش مشخص در اندام‌های تکوین یافته را می‌توان تشخیص داد (شکل ۲۵-۶).

جدول ۳-۶ طول سر تا کفل (CRL) در ارتباط با سن تقریبی رویان برحسب هفته

CRL (میلی‌متر)	سن تقریبی (هفته)
۵-۸	۵
۱۰-۱۴	۶
۱۷-۲۲	۷
۲۸-۳۰	۸

HOX در سومیت‌ها و مهره‌ها وجود دارد و ژن‌های قرار گرفته به سمت ۳' در هر خوشه، در قطعات سری‌تر بیان شده و تکوین آنها را تنظیم می‌کند (شکل ۲۰-۶).

■ نمای خارجی در ماه دوم

در پایان هفته چهارم، وقتی رویان تقریباً ۲۸ سومیت دارد، ویژگی‌های اصلی خارجی رویان، سومیت‌ها و قوس‌های حلقی هستند (شکل ۲۱-۶). بنابراین سن رویان معمولاً با تعداد سومیت‌ها تعیین می‌شود (جدول ۲-۶). از آنجایی که شمارش سومیت‌ها در ماه دوم تکوین سخت می‌شود، سن رویان را با اندازه‌گیری طول سر تا کفل (crown-rump length: CRL) تعیین و برحسب میلی‌متر بیان می‌کنند (جدول ۳-۶). CRL اندازه فرق جمجمه (vertex of the skull) تا نقطه وسط بین رأس کفل‌ها است.

شکل ۲۲-۶ رویان انسان (CRL: ۹/۸ میلی‌متر، هفته پنجم)
(بزرگنمایی: ۲۹/۹). اندام‌های فوقانی، پارو شکل هستند.



شکل ۲۳-۶ رویان انسان (CRL: ۱۳ میلی‌متر، هفته ششم). کیسه زرده در حفره کوریونی قرار دارد.

نکات بالینی

نواقص مادرزادی

اصلی‌ترین ارگان‌ها و دستگاه‌های ارگان‌ها در طول هفته‌های سوم تا هشتم تکامل شکل می‌گیرند. به همین دلیل به این دوره (که برای تکوین طبیعی حیاتی است)، دوره ارگان‌زایی (organogenesis) یا رویان‌زایی (embryogenesis) گفته می‌شود. جمعیت‌های سلول‌های بنیادی (stem cells)، هر یک از پیش‌سازهای ارگان‌ها را شکل می‌دهند و این برهم‌کنش‌ها به آسیب‌های ژنتیکی و تأثیرات محیطی حساس هستند. بنابراین هفته سوم تا

هشتم زمانی است که بیشترین نواقص مادرزادی ساختاری اصلی ایجاد می‌شوند. متأسفانه ممکن است در حین این دوره حیاتی، مادر از بارداری خود به خصوص در طول هفته‌های سوم و چهارم که رویان خیلی آسیب‌پذیرتر است، مطلع نباشد. در نتیجه ممکن است از عوامل مضر مثل سیگار کشیدن یا الکل پرهیز نکند. اطلاع از اتفاقات اصلی ارگان‌زایی برای مشخص کردن زمانی که یک نقص خاص ایجاد شده است و در نتیجه مشخص کردن دلایل احتمالی بدشکلی‌ها حائز اهمیت است (فصل ۹ را ببینید).



شکل ۲۴ ۶ رویان انسان (CRL: ۲۱ میلی‌متر، هفته هفتم) (بزرگنمایی: ۴). کیسه کوریونی باز است تا جنین در کیسه آمنیوتیک خود نشان داده شود. کیسه زرده، طناب نافی و عروق در صفحه کوریونی جفت، به طور واضح قابل مشاهده هستند. به اندازه سر در مقایسه با بقیه بدن توجه کنید.



شکل ۲۵-۶ رویان انسان (CRL: ۲۵ میلی‌متر، هفته‌های هفتم تا هشتم). کوریون و آمنیون باز شده‌اند. به اندازه سر، چشم، لاله گوش و انگشتان پا که به خوبی تکوین یافته‌اند، تورم در طناب نافی در اثر قوس‌های روده‌ای و کیسه زرده در حفره کوریونی توجه کنید.

خلاصه

القای صفحه عصبی با غیرفعال شدن عامل رشد BMP4

تنظیم می‌شود. در ناحیه سری، غیرفعال شدن این عامل توسط *chordin* و *noggin* مترشح از گره ابتدایی، نوتوکورد و مزودرم پره‌کوردال ایجاد می‌شود. *WNT3a* و *FGF* باعث غیرفعال شدن *BMP4*، در نواحی مغز خلفی و نخاع می‌شود. در صورت عدم وجود غیرفعال شدن، *BMP4* باعث تبدیل اکتودرم به اپی‌درم و شکمی شدن مزودرم جهت ایجاد مزودرم صفحه جانبی و مزودرم بینابینی می‌شود.

اجزاء مهم لایه زایای مزودرمی، مزودرم صفحه جانبی، بینابینی و کنار محوری هستند. مزودرم کنار محوری سومیتومرها را ایجاد می‌کند. سومیتومرها مزانشیم سر را تشکیل می‌دهند و در قطعات پس‌سری و دم به صورت سومیت سازمان‌دهی می‌شوند. سومیت‌ها به میوتوم (بافت

دوره رویانی که از هفته سوم تا هشتم تکوین طول می‌کشد، دورمای است که در طول آن هر یک از سه لایه زایای اکتودرم، مزودرم و اندودرم، بافت‌ها و ارگان‌های خاص خود را تشکیل می‌دهند. در نتیجه تشکیل ارگان‌ها، ویژگی‌های اصلی نمای ظاهری بدن مشخص می‌شوند (جدول ۴-۶).

لایه زایای اکتودرم ارگان‌ها و ساختارهایی را تشکیل می‌دهد که ارتباط با جهان بیرون را برقرار می‌کنند:

- دستگاه عصبی مرکزی
- دستگاه عصبی محیطی
- اپی‌تلیوم حسی گوش، بینی و چشم
- پوست به همراه مو و ناخن
- غدد هیپوفیز، پستانی و عرق و مینای دندان‌ها

جدول ۲-۶ خلاصه‌ای از حوادث اصلی در طول دوره رویانی

روزها	سومیت‌ها	طول (mm)	شکل	ویژگی‌های اختصاصی
۱۴-۱۵	۰	۰/۲	۶-۱A	ظهور شیار ابتدائی
۱۶-۱۸	۰	۰/۴	۶-۱B	روند تشکیل نوتوکورد آغاز می‌شود؛ ظهور سلول‌های خون‌ساز در کیسه زرده
۱۹-۲۰	۰	۱-۲	۶-۲A	مزودرم داخل رویانی در زیر اکتودرم سری پخش می‌شود؛ تشکیل شیار ابتدائی ادامه می‌یابد؛ تشکیل عروق ناف و چین‌های عصبی سری شروع می‌شود.
۲۰-۲۱	۱-۴	۲-۳	۶-۲B,C	چین‌های عصبی سری برجسته شده و ناودان عصبی عمیق‌تر می‌شود؛ رویان شروع به خم شدن می‌کند.
۲۲-۲۳	۵-۱۲	۳-۳/۵	۶-۳B,C	ادغام شدن چین‌های عصبی در ناحیه گردنی شروع می‌شود؛ سوراخ‌های عصبی سری و دمی باز باقی می‌مانند؛ قوس‌های احشایی ۱ و ۲ وجود دارند؛ لوله قلبی شروع به چین خوردن می‌کند.
۲۴-۲۵	۱۳-۲۰	۳-۴/۵	۶-۴	چین خوردگی سری - دمی در حال انجام است؛ سوراخ عصبی سری در حال بسته شدن است یا بسته شده است؛ وزیکل‌های بینایی شکل گرفته‌اند؛ پلاک‌های گوش ظاهر می‌شوند.
۲۶-۲۷	۲۱-۲۹	۳/۵-۵	۶-۴B	سوراخ عصبی دمی در حال بسته شدن است یا بسته شده است؛ جوانه‌های اندام‌های فوقانی ظاهر می‌شوند؛ وجود سه جفت از قوس‌های احشایی
۲۸-۳۰	۳۰-۳۵	۴-۶	۶-۲۱A	چهارمین قوس احشایی شکل گرفته است؛ جوانه‌های اندام‌های تحتانی ظاهر می‌شوند؛ وزیکل گوش و پلاک‌های عدسی وجود دارند.
۳۱-۳۵		۷-۱۰	۶-۲۲	اندام‌های قدامی پارویی شکل هستند؛ حفرات بینی شکل گرفته‌اند؛ رویان نسبتاً شبیه حرف C است.
۳۶-۴۲		۹-۱۴	۶-۲۳	شعاع‌های انگشتی در صفحات دست و پا شکل گرفته‌اند؛ وزیکل‌های مغزی برجسته می‌شوند؛ لاله گوش در حال شکل‌گیری از تپه‌های لاله گوش است؛ فتق ناف شروع شده است.
۴۳-۴۹		۱۳-۲۲	۶-۲۴	پیگمانتاسیون (رنگدانه دار شدن) شبکه دیده می‌شود؛ شعاع‌های انگشتی در حال جدا شدن هستند؛ نوک پستان‌ها و پلک‌ها شکل گرفته‌اند؛ برآمدگی‌های ماگزیلاری با برآمدگی‌های بینی داخلی با هم یکی می‌شوند تا لب فوقانی ایجاد شود؛ فتق ناف برجسته
۵۰-۵۶		۲۱-۳۱	۶-۲۵	اندام‌ها طویل می‌شوند؛ آرنج‌ها و زانو‌ها خم می‌شوند؛ انگشتان دست و پا آزاد می‌شوند؛ صورت رویان بیشتر شبیه انسان می‌شود؛ دم ناپدید می‌شود؛ فتق ناف تا پایان ماه سوم باقی می‌ماند.

همچنین در رویان چین‌های طرفی جدار بدن ایجاد می‌شوند که با رشد در جهت شکمی و متصل شدن به هم، بدن را می‌بندند. در نتیجه این رشد و چین‌خوردگی، آمنیون در جهت شکمی حرکت کرده و رویان درون حفره آمنیونی قرار می‌گیرد (شکل ۱۷-۶). ارتباط با کیسه زرده و جفت به ترتیب از طریق مجرای زرده‌ای و طناب نافی حفظ می‌شود.

□ پرسش‌ها

۱. فرآیند نورولاسیون را شرح دهید و در مورد مفاهیم چین‌های عصبی، لوله عصبی و بسته شدن لوله عصبی توضیح دهید. بسته‌شدن لوله عصبی از کجا شروع می‌شود و چگونه پیش می‌رود؟ این فرآیند در کدام هفته بارداری تکمیل می‌شود؟ اگر لوله عصبی در ناحیه سری بسته نشود، چه اتفاقی رخ می‌دهد؟ در ناحیه دمی چگونه؟ نقص لوله عصبی (NTD) چیست و چگونه می‌توان از آن پیشگیری نمود؟
۲. منشأ رویان‌شناسی سلول‌های ستیغ عصبی چیست؟ آیا منشأ آن اکتودرمی است یا مزودرمی یا اندودرمی؟ این سلول‌ها به کدام ساختارها تبدیل می‌شوند؟ کدام پروتئین در ابتدا مسئول القای آنها می‌باشد؟
۳. سومیت‌ها از کدام لایه زایا ساخته می‌شوند؟ چگونه سازمان‌دهی می‌شوند و چه بافت‌هایی را تشکیل می‌دهند؟
۴. دو راه تشکیل عروق خونی چیست؟ کدام عامل رشد در تشکیل اولیه سلول‌ها و عروق خونی نقش کلیدی دارد؟ چه نوع توموری حاصل تکثیر غیرطبیعی مویرگ‌ها است؟
۵. زیرمجموعه‌های اصلی لوله گوارش اولیه کدام‌ها هستند و کدام لایه زایا منشأ تشکیل این بخش‌ها می‌شود؟ کدام ساختارها ارتباط بین میان‌روده با کیسه زرده را برقرار می‌کنند؟ کدام غشاهای انتهایی سری و دمی لوله گوارش را می‌بندند؟
۶. چرا هفته‌های سوم تا هشتم امبریوژنریس (رویان‌زایی)، در تکوین طبیعی مهم هستند و حساس‌ترین زمان برای القای نواقص ساختاری می‌باشند؟

عضلانی)، اسکلروتوم (غضروف و استخوان) و درماتوم (درم پوست) تبدیل می‌شوند که همه آنها بافت‌های حمایت‌کننده بدن هستند. پیام‌های تمایز سومیت‌ها از ساختارهای اطراف که شامل نوتوکورد، لوله عصبی و اپی‌درم هستند، ارسال می‌شوند. نوتوکورد و صفحه کفی لوله عصبی، SHH را ترشح می‌کنند که تشکیل اسکلروتوم را القا می‌کند.

دو ناحیه تشکیل دهنده عضله متمایز می‌شوند: یک ناحیه در بخش پشتی - داخلی سومیت توسط پروتئین‌های WNT مترشح از بخش پشتی لوله عصبی القا می‌شود. ناحیه دیگر در بخش شکمی - طرفی سومیت توسط ترکیب BMP4 و FGF مترشح از صفحه مزودرم صفحه جانبی و توسط پروتئین‌های WNT مترشح از اکتودرم پوشاننده آن، القاء می‌گردد.

بخش میانی پشتی سومیت تحت تأثیر نوروتروفین ۳ (neurotrophin 3) که توسط لوله عصبی پشتی ترشح می‌شود، به درم تبدیل می‌گردد (شکل ۱۲-۶). دستگاه عروقی (قلب، شریان‌ها، وریدها، عروق لنفاوی و همه سلول‌های خونی و لنفی) نیز از مزودرم مشتق می‌شود. علاوه بر آن دستگاه ادراری - تناسلی (کلیه‌ها، گنادها و مجاری آنها [به جز مثانه]) نیز از مزودرم مشتق می‌شود. در نهایت، طحال و قشر (کورتکس) غدد فوق‌کلیه هم از مشتقات مزودرمی هستند.

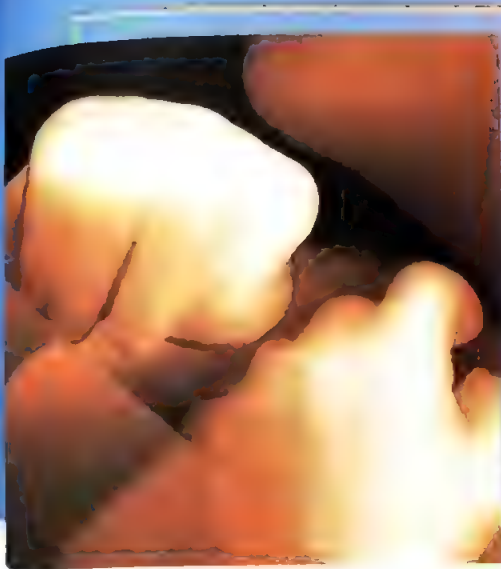
لایه زایای اندودرم، آستر اپی‌تلیومی لوله گوارش، مجرای تنفسی و مثانه را می‌سازد. همچنین این لایه پارانشیم تیروئید، پاراتیروئیدها، کبد و پانکراس را می‌سازد. آستر اپی‌تلیومی حفره صماخی و لوله شنوایی نیز از لایه زایای اندودرمی مبدأ می‌گیرند.

الگو و سازماندهی سری - دمی محور رویانی توسط ژن‌های هومئوباکس تنظیم می‌شود. این ژن‌ها که از مگس سرکه تا انسان محافظت شده‌اند (conserved)، در چهار خوشه (*HOXA HOXB HOXC HOXD*) بر روی چهار کروموزوم مختلف آرایش یافته‌اند. ژن‌های رو به انتهایی ۳ کروموزوم، تکوین ساختارهای سری‌تر را کنترل کرده و ژن‌های رو به انتهایی ۵ تمایز ساختارهای خلفی‌تر را تنظیم می‌کنند. این ژن‌ها همراه با هم سازمان‌دهی مغز خلفی و محور رویان را تنظیم می‌کنند (شکل ۲۰-۶).

در نتیجه شکل‌گیری دستگاه‌ها و رشد سریع دستگاه عصبی مرکزی، صفحه رویانی که در ابتدا پهن است، شروع به طویل شدن و ایجاد نواحی (چین‌های) سری و دمی می‌کنند. این نواحی باعث چین‌خوردن رویان و ایجاد حالت جنینی می‌شود.

فصل ۷

لوله گوارش و حفرات بدن



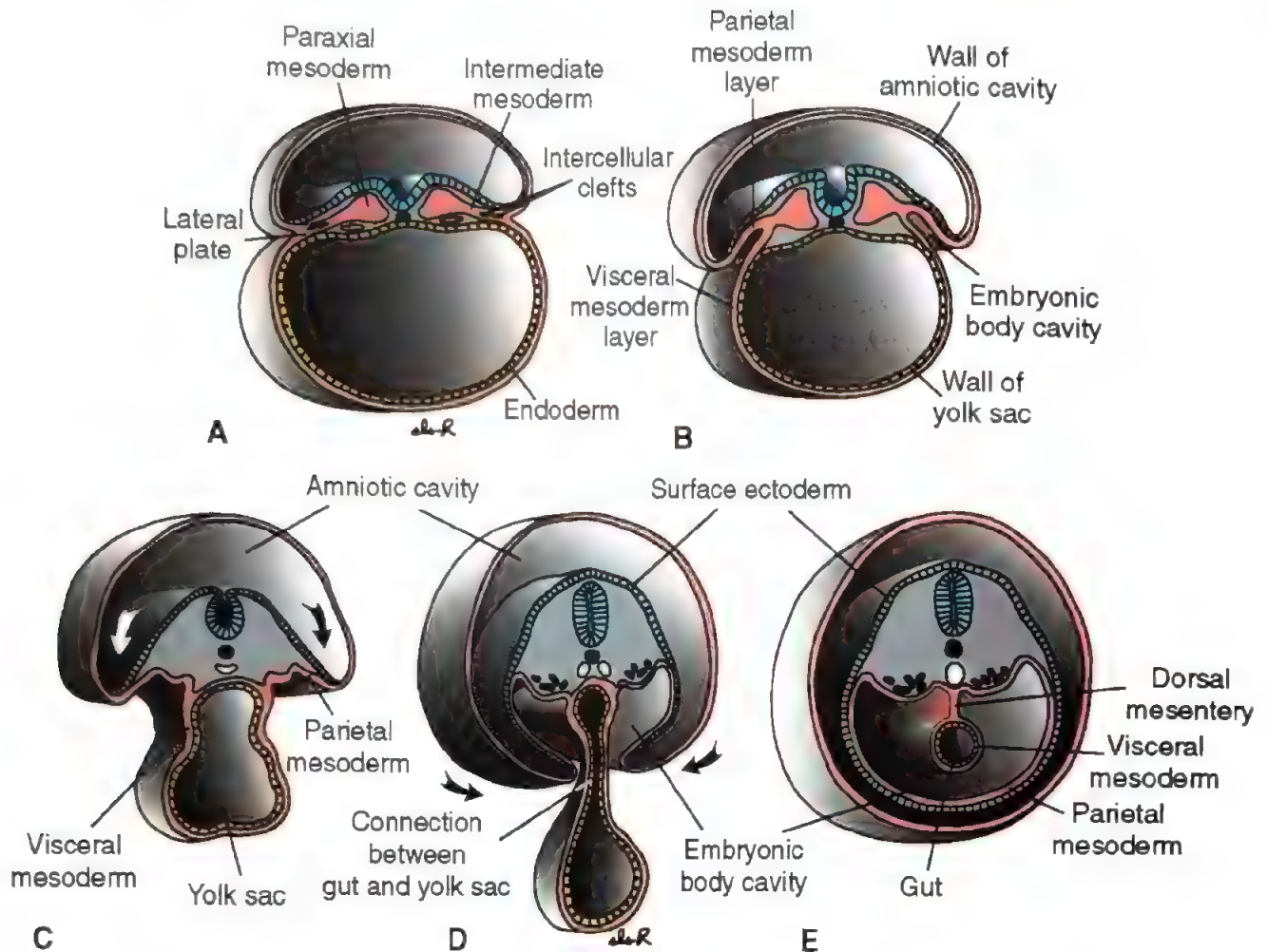
■ یک لوله بر روی لوله‌ای دیگر

در طی هفته‌های سوم و چهارم، لایه رویی (اکتودرم) صفحه رویانی سه‌لایه، یک صفحه عصبی می‌سازد که پس از گود شدن تبدیل به لوله عصبی می‌شود. لوله عصبی نیز در طی روند نورولاسیون، مغز و نخاع را به وجود می‌آورد (فصل ۶ را ببینید). تقریباً در همین زمان، لایه شکمی (اندودرم) نیز چین خورده و لوله گوارش (gut tube) را به وجود می‌آورد. در نتیجه رویان دارای دو لوله قرار گرفته بر روی یکدیگر می‌شود: لوله عصبی پشتی و لوله گوارش شکمی (شکل ۷-۱). لایه میانی (مزودرم) نیز این دو لوله را به یکدیگر متصل نگه می‌دارد و مزودرم صفحه جانبی شکافته شده و دو لایه احشایی (اسپلانکنیک) و جداری (سوماتیک) را به وجود می‌آورد. لایه احشایی در جهت شکمی چین خورده و به لوله گوارش متصل می‌شود؛ لایه جداری نیز به همراه اکتودرم پوشاننده (رویی) چین‌های طرفی جدار بدن (lateral body wall folds) را ایجاد می‌کنند. در هر طرف رویان یک چین طرفی وجود دارد و با حرکت در جهت شکمی در خط وسط به هم می‌رسند تا جدار شکمی بدن (ventral body wall) را ببندند (شکل ۷-۱). فضای بین لایه‌های احشایی و جداری مزودرم صفحه جانبی، حفره بدن ابتدائی (primitive body cavity) است. حفره بدن ابتدائی در مراحل اولیه تکوین یک حفره ممتد است و هنوز به نواحی پریکاردیال، پلورال (جنب) و شکمی - لگنی تقسیم نشده است.

■ تشکیل حفره بدن

در پایان هفته سوم، مزودرم داخل رویانی به سه بخش

مزودرم کنار محوری که سومیتومرها و سومیت‌ها (دارای نقش اصلی در تشکیل جمجمه و مهره‌ها هستند) را تشکیل می‌دهد، مزودرم بینایی که دستگاه ادراری - تناسلی را ایجاد می‌کند و مزودرم صفحه جانبی که در تشکیل حفره بدن شرکت می‌کند، تمایز می‌یابد (شکل ۷-۱). کمی پس از اینکه مزودرم صفحه جانبی به صورت یک لایه مزودرمی توپر درآمد، شکاف‌هایی در آن ایجاد می‌شود به طوری که این لایه توپر به ۲ بخش تقسیم می‌گردد (شکل ۷-۱B): (۱) لایه جداری (سوماتیک) مجاور اکتودرم سطحی که با لایه جداری مزودرم خارج رویانی پوشاننده آمنیون، در یک امتداد قرار می‌گیرد. به لایه جداری (سوماتیک) مزودرم صفحه جانبی و اکتودرم رویی آن، سوماتوپلور (somatopleure) گفته می‌شود. (۲) لایه احشایی (اسپلانکنیک) مجاور اندودرم تشکیل دهنده لوله گوارش که با لایه احشایی مزودرم خارج رویانی پوشاننده کیسه زرده در یک امتداد قرار می‌گیرد (شکل ۷-۱B). به لایه احشایی (اسپلانکنیک) مزودرم صفحه جانبی و اندودرم زیرین، اسپلانکئوپلور (splanchnopleure) گفته می‌شود. فضای ایجاد شده بین دو لایه مزودرم صفحه جانبی، حفره بدن ابتدائی (primitive body cavity) را می‌سازد. در طول هفته چهارم، طرفین رویان شروع به رشد در جهت شکمی می‌کنند تا دو چین طرفی جدار بدن را تشکیل دهند (شکل ۷-۱B,C). این چین‌ها متشکل از لایه جداری مزودرم صفحه جانبی، اکتودرم روی آن و سلول‌هایی از سومیت‌های مجاور که با عبور از مرز سومیتی طرفی (lateral somitic frontier) به این مزودرم مهاجرت کرده‌اند، می‌باشند (فصل ۱۱ را ببینید). با پیشرفت این چین‌ها، لایه اندودرم نیز در جهت شکمی چین خورده و به هم نزدیک می‌شود تا لوله گوارش (gut tube)



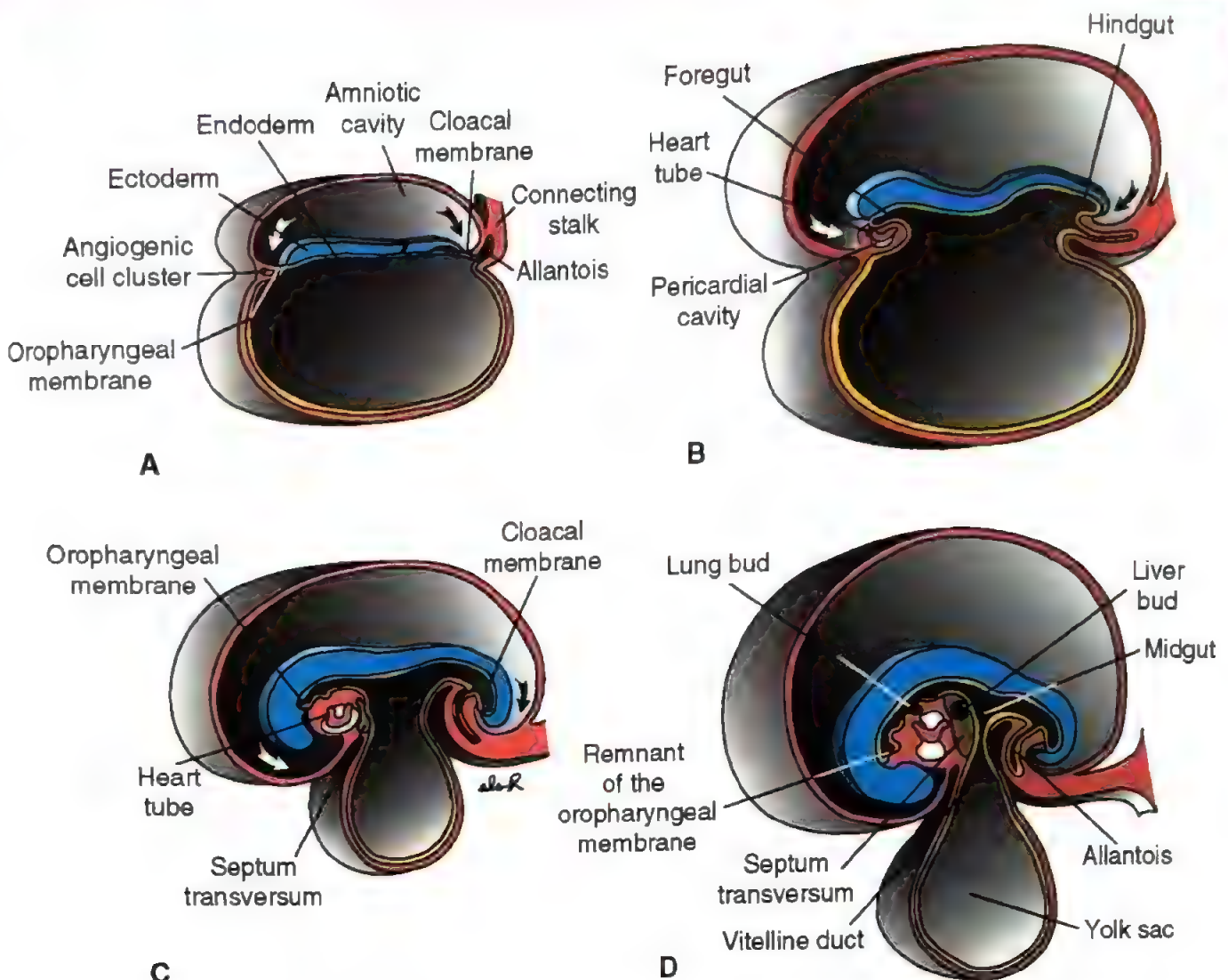
شکل ۷-۱ مقطع عرضی از یک رویان در مراحل مختلف بسته شدن لوله گوارش و جدار شکمی بدن. ۱. تقریباً در روز ۱۹، شکاف‌های بین سلولی در مزودرم صفحه جانبی مشاهده می‌شوند. B. در روز ۲۰، مزودرم صفحه جانبی به دو لایه جداری و احشایی آستر کننده حفره بدن ابتدائی (حفره داخل رویانی) تقسیم می‌شود. C. در روز ۲۱، همچنان حفره بدن ابتدائی (حفره داخل رویانی) ارتباط آزادانه‌ای با حفره خارج رویانی دارد. D. در روز ۲۴، چین‌های طرفی جدار بدن که از لایه جداری مزودرم صفحه جانبی و اکتودرم رویی تشکیل شده‌اند، در خط وسط به هم می‌رسند. E. در پایان هفته چهارم، لایه مزودرم احشایی با لایه مزودرم جداری در یک امتداد قرار می‌گیرند تا مزانتر پشتی (dorsal mesentery) [یک غشای دو لایه] را به وجود بیاورند. مزانتر پشتی از انتهای دمی پیشین روده تا انتهای پسین روده کشیده شده است.

(شکل ۷-۲D). این مجرا با ورود به طناب ناف، بسیار نازک می‌شود (شکل ۸-۱۶) و بین ماه‌های دوم و سوم حاملگی همراه با کیسه زرده تحلیل می‌رود [توجه کنید که در طی فرآیند تکوین حفره بدن و لوله گوارش، لایه‌های جداری و احشایی مزودرم صفحه جانبی در محل اتصال لوله گوارش به جدار خلفی بدن، در امتداد یکدیگر قرار می‌گیرند (شکل ۷-۱D,E)].

■ غشاهای سروزی

برخی از سلول‌های لایه جداری مزودرم صفحه جانبی که جدار

اولیه را تشکیل دهد (شکل ۷-۱D,E). تا انتهای هفته چهارم، چین‌های طرفی جدار بدن در خط وسط به هم رسیده و درهم ادغام می‌شوند تا جدار شکمی بدن را ببندند (شکل ۷-۱C-E). این بسته شدن با کمک رشد نواحی (چین‌های) سری و دمی انجام می‌شود، به طوری که رویان حالت جنینی (fetal position) خمیده را به خود می‌گیرد (شکل ۷-۲). بسته شدن جدار شکمی بدن به جز در ناحیه ساقه اتصال دهنده (طناب ناف) آینده، به طور کامل انجام می‌شود. به طور مشابهی، بسته شدن لوله گوارش نیز به جز در ناحیه ارتباط میان روده با کیسه زرده که مجرای زرده‌ای (مجرای کیسه زرده) را می‌سازد، کامل است



شکل ۷-۲. مقاطع میدسازیتال رویان‌ها در مراحل مختلف تکوین که چین‌خوردگی‌های سری - دمی و تأثیر آنها بر روی موقعیت قلب، دیواره عرضی، کیسه زرده و آمنیون را نشان می‌دهند. توجه کنید که با پیش رفتن چین‌خوردگی، سوراخ لوله گوارش به درون کیسه زرده باریک می‌شود به طوری که یک اتصال نازک به نام مجرای زرده‌ای (مجرای کیسه زرده)، بین میان روده و کیسه زرده باقی می‌ماند (D). به طور همزمان، آمنیون در جهت شکمی حرکت کرده و حفره آمنیون تقریباً رویان را احاطه می‌کند. A. روز ۱۷. B. روز ۲۲. C. روز ۲۴. D. روز ۲۸. پیکان‌ها: چین‌های سری و دمی.

صفافی آویزان نگه می‌دارد. مزانتر پشتی از حد تحتانی پیشین روده تا انتهای پسین روده امتداد دارد. مزانتر شکمی (ventral mesentery) فقط از انتهای تحتانی پیشین روده تا بخش فوقانی دئودنوم امتداد دارد و در اثر نازک‌شدن دیواره عرضی (septum transversum) ایجاد شده است. دیواره عرضی یک بلوک مزودرمی است که بافت همبند درون کبد و همچنین داربستی (scaffold) برای تشکیل دیافراگم را می‌سازد (شکل‌های ۷-۲D و ۷-۵). این مزانترها، دو لایه صفافی هستند که مسیری را برای عبور عروق خونی، اعصاب و لنفاتیک‌ها به ارگان‌ها فراهم می‌کنند.

بدن حفره رویانی ابتدائی را آستر می‌کند، به سلول‌های مزوتلیومی تبدیل‌شده و لایه جداری غشاهای سروزی (parietal layer of the serous membrane) آسترکننده جدار بیرونی حفرات صفافی (peritoneal)، جنبی (pleural) و پریکاردی (pericardial) را تشکیل می‌دهند. به روش مشابهی، برخی از سلول‌های لایه احشایی مزودرم صفحه جانبی، لایه احشایی غشاهای سروزی پوشاننده ارگان‌های شکم، ریه‌ها و قلب را تشکیل می‌دهند (شکل ۷-۱E). لایه‌های احشایی و جداری به صورت مزانتر پشتی (dorsal mesentery) در امتداد هم قرار می‌گیرند (شکل ۷-۱E). این مزانتر، لوله گوارش را از جدار خلفی شکم در حفره

نکات بالینی

نقایص جدار شکمی بدن

نقایص جدار شکمی بدن (ventral body wall defects) که در قفسه سینه، شکم و لگن دیده می‌شوند، قلب (اکتوپی قلب)، احشاء شکم (گاستروشیزی) و/یا ارگان‌های ادراری - تناسلی (اکستروفی مثانه یا کلواک) را براساس مکان و اندازه ناهنجاری درگیر می‌کند. ناهنجاری‌های ایجاد شده به دلیل بسته‌نشدن جدار شکمی بدن رخ می‌دهند و احتمالاً چین‌های طرفی جدار بدن بیشتر از چین‌های سرمی و دمی درگیر هستند. بنابراین یک یا هر دو چین طرفی جدار بدن در جهت شکمی پیشرفت نمی‌کنند و یا ناهنجاری‌هایی در اتصال آنها در خط وسط وجود دارد. امفالوسل نیز یک نقص جدار شکمی بدن می‌باشد، اما علت اولیه آن مهار بسته‌شدن جدار بدن نیست بلکه زمانی اتفاق می‌افتد که بخشی از لوله گوارش پس از فتق طبیعی آن به دورن طناب نافی، به حفره شکمی برنمی‌گردد.

اکتوپی قلب (ectopia cordis) زمانی اتفاق می‌افتد که چین‌های طرفی جدار بدن در ناحیه قفسه سینه در خط وسط بسته نمی‌شوند. این مسأله باعث می‌شود قلب بیرون حفره بدن قرار بگیرد (شکل ۷-۳۸). گاهی اوقات نقص در بسته شدن از انتهای تحتانی استرونوم شروع شده و تا ناحیه فوقانی شکم کشیده می‌شود و طیفی از ناهنجاری‌ها را ایجاد می‌کند که **پنتالوژی کانترل (Cantrell pentalogy)** نامیده می‌شود. این طیف شامل اکتوپی قلب، نقایصی در ناحیه قدامی دیافراگم، عدم وجود پریکارد، نقایصی در استرونوم و نقایص جدار شکم (شامل امفالوسل و گاستروشیزی) است. [دقت کنید که امفالوسلی که در پنتالوژی کانترل اتفاق می‌افتد، اولیه نیست بلکه ثانویه به نقص در بسته شدن جدار بدن است. نقص در بسته شدن، اندازه حفره شکمی را کاهش می‌دهد و از بازگشت قوس‌های روده‌ای از طناب نافی جلوگیری می‌کند.]

گاستروشیزی (gastroschisis) زمانی اتفاق می‌افتد که جدار بدن در ناحیه شکم بسته نشود (شکل ۷-۳۹). در نتیجه آن، قوس روده‌ای به داخل حفره آمنیونی بیرون می‌زند و معمولاً در سمت راست ناف اتفاق می‌افتد. وقوع گاستروشیزی در حال افزایش است (۳/۵ مورد از هر ۱۰,۰۰۰ تولد) و در نوزادانی که از مادران لاغر زیر ۲۰ سال به دنیا می‌آیند، شایع‌تر است. این نقص به وسیله روش اولتراسوند جنینی و افزایش میزان آلفا - فیتوپروتئین

(α -fetoprotein: AFP) در سرم مادر و مایع آمنیون قابل شناسایی است. گاستروشیزی با ناهنجاری‌های کروموزومی ارتباط ندارد، ولی نقایص دیگر در ۱۵ درصد موارد (مثل نقایص قلبی در ۵ درصد موارد) اتفاق می‌افتند. ممکن است قوس‌های روده بیرون زده به وسیله تماس با مایع آمنیون که اثر خورنده دارد و یا با چرخش به دور یکدیگر (ولولوس) و اشکال در جریان خونی، آسیب ببینند.

اکستروفی مثانه یا کلواک (bladder or cloacal exstrophy) در اثر بسته شدن غیرطبیعی جدار بدن در ناحیه لگن ایجاد می‌شود. اکستروفی مثانه یک نقص بسته شدن با شدت کمتر در این ناحیه است که در آن فقط مثانه نمایان است (شکل ۷-۳۰). ممکن است در مردان پنیس درگیر شود و اپی‌سپادیاس [شکاف در پشت پنیس، فصل ۱۶ را ببینید] شایع است. اکستروفی کلواک ناشی از نقص شدید بسته شدن جدار بدن در لگن است. به طوری که مثانه و رکتوم که از کلواک مشتق می‌شوند (فصل ۱۶ را ببینید)، نمایان هستند (شکل ۷-۳۰D).

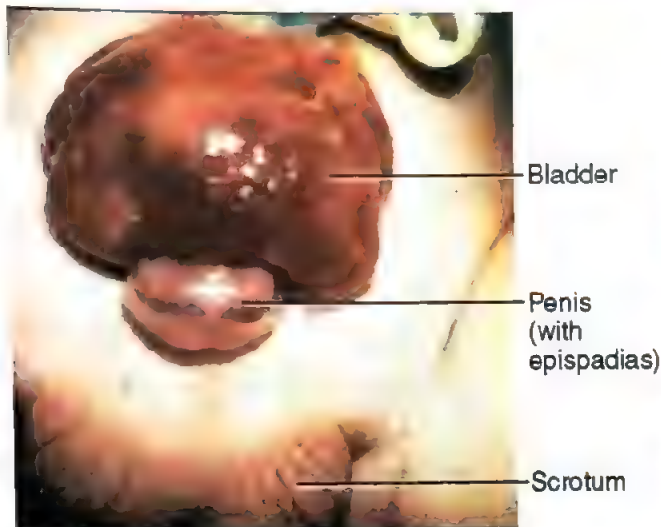
امفالوسل (omphalocele) نشان‌دهنده نوع دیگری از نقص جدار شکمی بدن است (شکل ۷-۴) که ناشی از نقص در بسته شدن جدار بدن نیست، بلکه زمانی به وجود می‌آید که بخشی از لوله گوارش (میان روده) که در طول هفته‌های ششم تا دهم به طور طبیعی وارد طناب نافی شده‌اند (فتق نافی فیزیولوژیک)، به حفره شکم برگشته‌اند (فصل ۱۵ را ببینید). متعاقباً قوس‌های روده و سایر احشاء مثل کبد نیز ممکن است در این نقص بیرون بزنند. از آنجایی که طناب نافی به وسیله آمنیون پوشیده شده است، این فتق نیز توسط این لایه اپی‌تلیومی پوشیده می‌شود (در حالی که، قوس‌های روده در گاستروشیزی که مستقیماً از جدار شکم وارد حفره آمنیون شده‌اند، به وسیله آمنیون پوشیده نمی‌شوند). امفالوسل به نسبت ۲/۵ تولد در هر ۱۰,۰۰۰ تولد دیده می‌شود و با مرگ و میر بالا و ناهنجاری‌های شدید مثل ناهنجاری‌های قلبی و نقایص لوله عصبی همراه است. علاوه بر این، ناهنجاری‌های کروموزومی در ۱۵ درصد موارد امفالوسل دیده می‌شوند. همانند گاستروشیزی، در امفالوسل نیز میزان آلفا - فیتوپروتئین (AFP) افزایش می‌یابد.



A



B

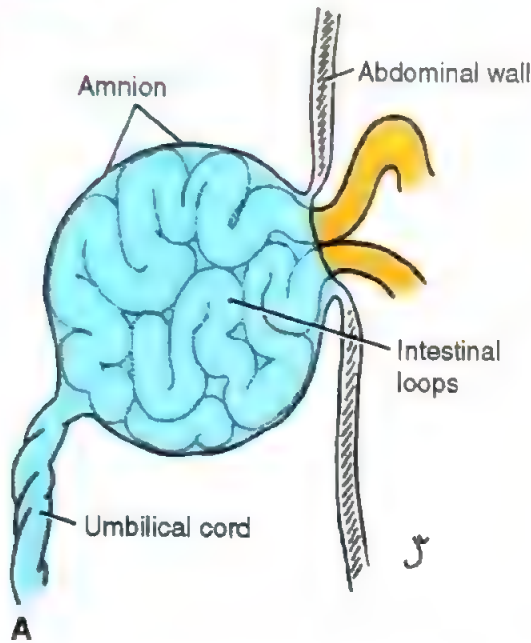


C



D

شکل ۳-۷. مثال‌هایی از نقایص جدار شکمی بدن ناشی از نقص در بسته‌شدن جدار شکمی بدن. ۱. اکتوبی قلب. قلب بیرون قفسه سینه قرار می‌گیرد و یک شکاف در جدار قفسه سینه وجود دارد. B. گاستروشیزی. روده‌ها از جدار شکمی بدن در سمت راست ناف بیرون زده‌اند و سمت راست ناف شایع‌ترین مکان برای این نقص است. C. اکستروفی مثانه. بسته‌شدن در ناحیه لگن صورت نمی‌گیرد. در مردان، این نقص معمولاً شامل شکافی در سطح پشتی پنیس (ای‌سپادیاس) است. D. اکستروفی کلوآک. نقص شدید در بسته‌شدن که در آن بخش عمده ناحیه لگن بسته نمی‌شود و مثانه، بخش‌هایی از راست روده (رکتوم) و مجرای مقعدی (آنال کانال) نمایان می‌شوند.



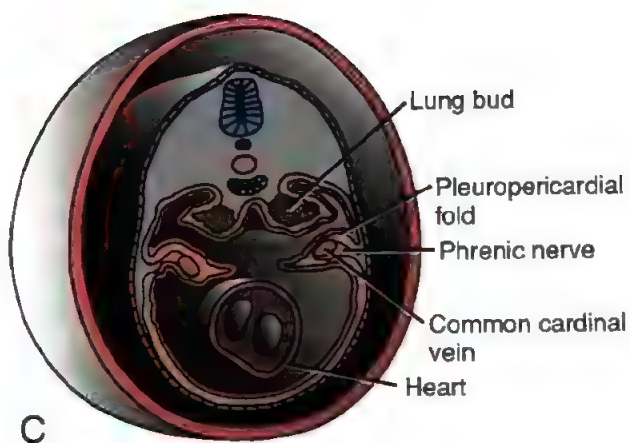
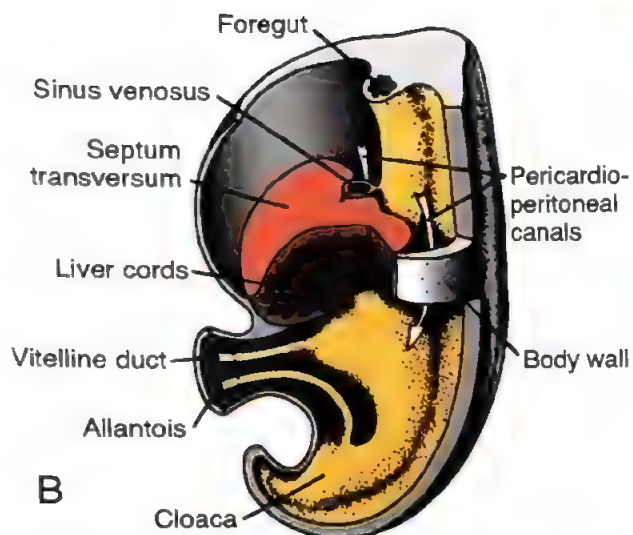
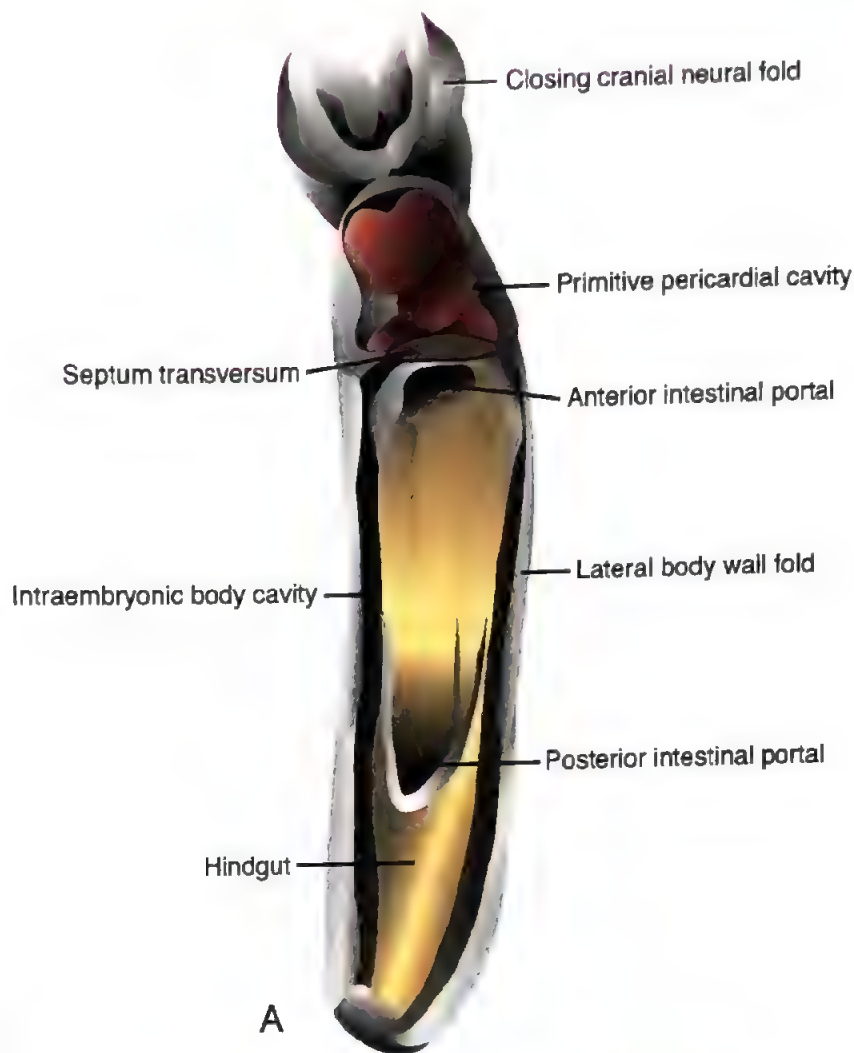
شکل ۷-۲ مثال هایی از امفالوسل. این نقص زمانی اتفاق می افتد که قوس های روده که در طی هفته های ششم تا دهم حاملگی به طور طبیعی وارد طناب نافی شده اند (فتق نافی فیزیولوژیک)، به حفره بدن بر نمی گردند. A. این تصویر نشان دهنده قوس های روده ای بیرون زده در طناب نافی است که به حفره شکم برنگشته اند. روده داخل طناب نافی توسط آمنیون پوشیده شده است، زیرا این غشاء در حالت طبیعی بر سطح طناب نافی چین خورده و آن را می پوشاند. B. نوزاد مبتلا به امفالوسل. این نقص با ناهنجاری های بزرگ دیگر و ناهنجاری های کروموزومی همراه است.

■ دیافراگم و حفره قفسه سینه

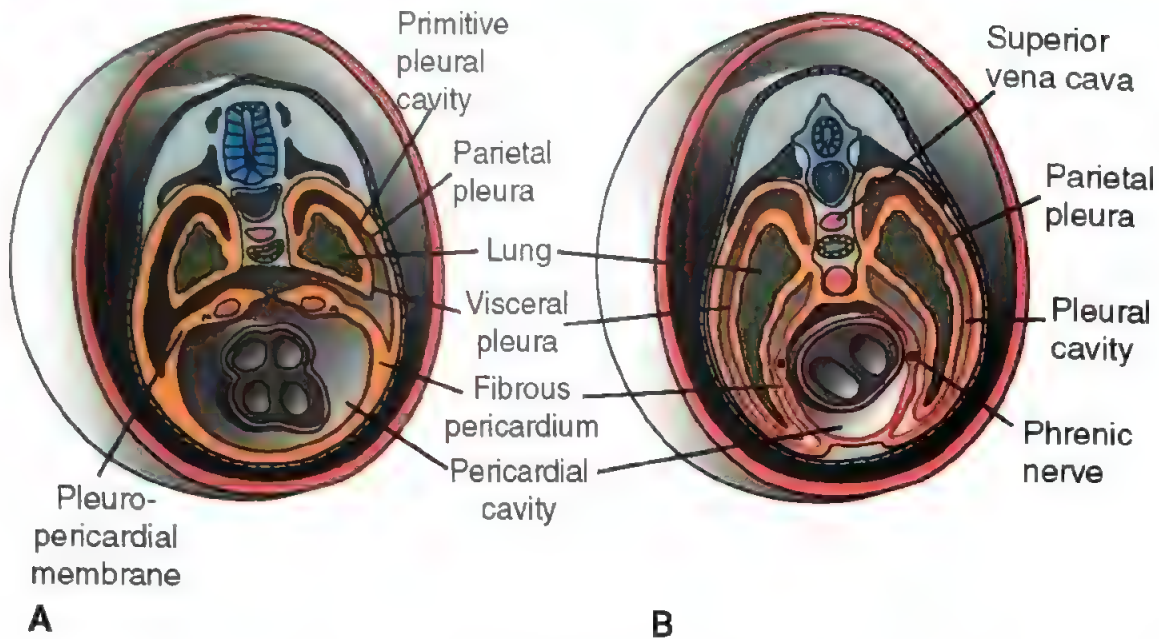
و شکمی در خلف چین های جنبی - پریکاردی (pleuropericardial folds) انجام می شود. این چین ها در ابتدا به صورت ستیغ های کوچکی ظاهر می شوند که به داخل حفره قفسه سینه تقسیم نشده ابتدائی برآمده شده اند (شکل ۷-۵C). با گسترش ریه ها، مزودرم جدار بدن به دو جزء تقسیم می شود (شکل ۷-۶): (۱) جدار نهایی قفسه سینه و (۲) غشاهای جنبی - پریکاردی (pleuropericardial membranes) که گسترش یافتگی های چین های جنبی - پریکاردی هستند. وریدهای کاردینال مشترک و اعصاب فرنیک در داخل این غشاها قرار دارند. در ادامه، نزول قلب و تغییر موقعیت های سینوس ورودی، باعث جابه جایی وریدهای کاردینال مشترک به سمت خط وسط و بیرون کشیده شدن غشاهای جنبی - پریکاردی به روشی مثل مزاتر اتفاق می افتد (شکل ۷-۶A). در نهایت، این غشاها به یکدیگر و به ریشه ریه ها اتصال می یابند و حفره قفسه سینه را به حفره پریکاردی (pericardial cavity) و دو حفره جنبی (pleural cavity) نهایی تقسیم می کنند (شکل ۷-۶B). در فرد بالغ، غشاهای جنبی - پریکاردی، پریکارد لیفی (fibrous pericardium) را تشکیل می دهند.

دیواره عرضی (septum transversum) صفحه ضخیمی از بافت مزودرم است که فضای بین حفره قفسه سینه و ساقه کیسه زرده را اشغال می کند (شکل ۷-۵A,B). دیواره عرضی از مزودرم احشایی (اسپلانکتیک) احاطه کننده قلب مشتق شده است. با رشد و خمیدگی انتهای سری رویان و ایجاد شدن موقعیت جنینی، دیواره عرضی در فاصله بین حفرات قفسه سینه و شکم ابتدائی قرار می گیرد (شکل ۷-۲B,D). این دیواره حفرات قفسه سینه و شکم را به طور کامل از هم جدا نمی کند بلکه سوراخ های بزرگی به نام کانال های پریکاردی - صفاقی (pericardioperitoneal canals) در هر طرف پیشین روده باقی می مانند (شکل ۷-۵B).

زمانی که جوانه های ریوی (lung buds) شروع به رشد می کنند، در جهت دمی - طرفی در درون کانال های پریکاردی - صفاقی گسترش می یابند (شکل ۷-۵C). در اثر رشد سریع ریه ها، کانال های پریکاردی - صفاقی بسیار کوچک شده و ریه ها شروع به گسترش در مزانشیم جدار تنه در جهات پشتی، طرفی و شکمی می کنند (شکل ۷-۵C). گسترش طرفی



شکل ۵-۷. A. این تصویر نمای شکمی یک رویان ۲۴ روزه را نشان می‌دهد. لوله گوارش در حال بسته شدن است و ورودی‌های قدامی و خلفی روده‌ها دیده می‌شوند. قلب در حفره جنبی - پریکاردی ابتدائی قرار دارد و توسط دیواره عرضی تا حدودی از حفره شکم جدا می‌شود. B. قسمتی از بدن جنین تقریباً پنج هفته‌ای. بخش‌هایی از جدار بدن و دیواره عرضی برداشته شده‌اند تا کانال‌های پریکاردی - صفاقی دیده شوند. به اندازه و ضخامت دیواره عرضی و طناب‌های کبدی که به داخل این دیواره نفوذ می‌کنند، توجه کنید. C. رشد جوانه‌های ریوی به داخل کانال‌های پریکاردی - صفاقی. به چین‌های جنبی - پریکاردی توجه کنید.



شکل ۶-۷. A. تبدیل کانال‌های پریکاردی - صفاقی به حفرات جنب و تشکیل غشاهای جنبی - پریکاردی. به چین‌های جنبی - پریکاردی که حاوی ورید کاردینال مشترک و عصب فرنیک هستند، توجه کنید. مزانشیم جدار بدن به غشاهای جنبی - پریکاردی و جدار نهایی بدن تقسیم می‌شود. B. مقطع قفسه سینه بعد از اتصال چین‌های جنبی - پریکاردی به یکدیگر و به ریشه ریه‌ها. به موقعیت عصب فرنیک که اکنون در پریکارد لیفی قرار دارد، توجه کنید. ورید کاردینال مشترک راست به ورید اجوف فوقانی تبدیل می‌شود.

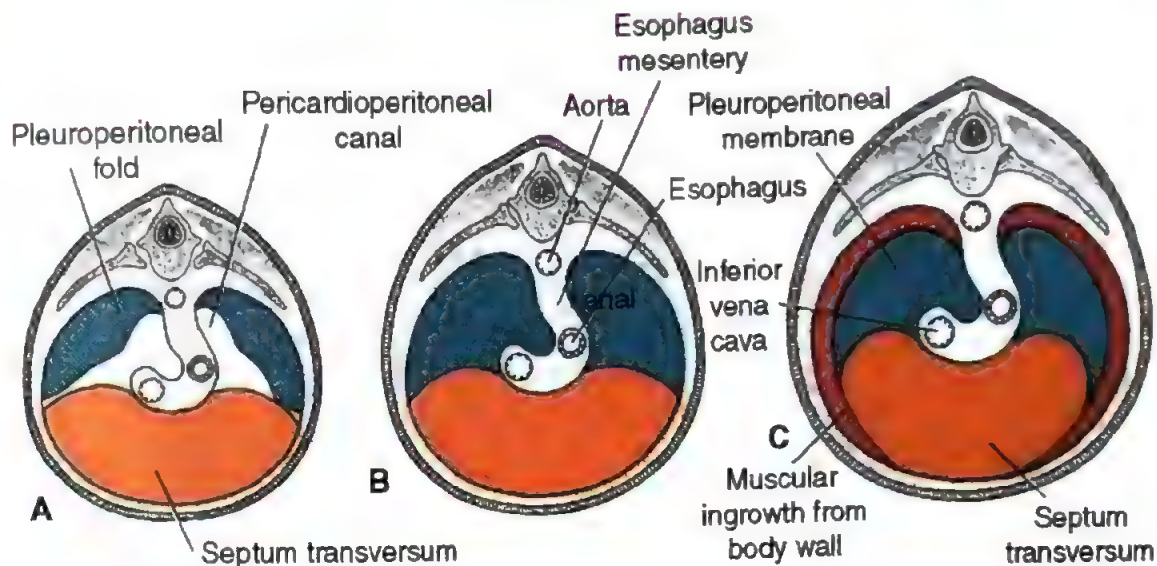
■ تشکیل دیافراگم

برای میوبلاست‌های در حال مهاجرت را می‌سازند (شکل ۷C-۷). این سلول‌های عضلانی از قطعات سه‌الی پنج‌گردنی (C3-C5) منشأ می‌گیرند تا بخش عضلانی دیافراگم را تشکیل دهند. عصبدهی دیافراگم توسط اعصاب فرنیک (phrenic nerves) صورت می‌گیرد. اعصاب فرنیک از شاخه‌های شکمی اولیه (حاوی رشته‌های حسی و حرکتی) اعصاب نخاعی قطعات C3 تا C5 منشأ می‌گیرد. از آنجائی که در هفته چهارم، دیافراگم در ناحیه گردنی تکوین می‌یابد، سلول‌های عضلانی و رشته‌های عصبی از قطعات گردنی وارد دیافراگم شده و آن را عصبدهی می‌کنند. در ادامه، در هفته ششم، با رشد بیشتر رویان، دیافراگم به علت رشد بیشتر بخش پشتی رویان (مغز و ستون مهره‌ها) نسبت به بخش شکمی، در جهت شکمی و دمی حرکت (نزول) کرده و به موقعیت نهایی خود می‌رسد. بنابراین اعصاب فرنیک مسیر طولانی برای عصبدهی دیافراگم طی می‌کنند.

به طور خلاصه، دیافراگم از ساختارهای زیر ایجاد می‌شود:

■ دو غشای جنبی - صفاقی که تاندون مرکزی دیافراگم را می‌سازند و بافت همبندی که داربستی برای سلول‌های

اگرچه حفرات جنب از حفره پریکارد جدا هستند اما توسط کانال‌های پریکاردی - صفاقی با حفره شکم (صفاقی) در ارتباط هستند (شکل ۵B-۷). در مراحل بعدی تکوین، ارتباط بین حفرات جنب و صفاق آینده توسط چین‌های هلالی شکل تحت عنوان چین‌های جنبی - صفاقی (pleuroperitoneal folds) بسته می‌شود. این چین‌ها به درون انتهای دمی کانال‌های پریکاردی - صفاقی برآمده می‌شوند (شکل ۷A-۷). در هفته هفتم، این چین‌ها نازک‌تر شده و غشاهای جنبی - صفاقی (pleuroperitoneal membranes) را به وجود می‌آورند. این چین‌ها در جهات داخلی رشد کرده و با اتصال به مزانتر مری و دیواره عرضی، ستون‌های دیافراگم (crura of the diaphragm) را در اطراف آشورت می‌سازند (شکل ۷A, B-۷). سپس غشاهای جنبی - صفاقی به رشد خود ادامه داده تا با یکدیگر ادغام شوند و به طور کامل دیواره عرضی را بپوشانند (شکل ۷B, C-۷). ناحیه مرکزی این غشاهای به هم جوش خورده، تاندون مرکزی (central tendon) دیافراگم و ناحیه محیطی آنها، بافت همبند ایجادکننده داربست و راهنما



شکل ۷-۷. تکوین دیافراگم. A. چین‌های جنبی - صفاقی در آغاز هفته پنجم ظاهر می‌شوند. B. در هفته هفتم، چین‌های جنبی - صفاقی بر روی دیواره عرضی رشد کرده و با مزانتیر مری ادغام شده و به سمت هم رشد خود را ادامه می‌دهند. C. مقطع عرضی در ماه چهارم تکوین. غشاهای جنبی - صفاقی با هم ادغام شده و تاندون مرکزی دیافراگم را می‌سازند. در محیط دیافراگم، این غشاهای جنبی - صفاقی یک بافت همبندی به وجود می‌آورند که به عنوان داربستی (اسکافولدی) برای سلول‌های عضلانی در حالت مهاجرت (که از قطعات گردنی ۳ تا ۵ [C3-C5] منشأ گرفته‌اند) عمل می‌کند.

چین‌های جدار طرفی بدن، آمنیون را همراه با خود هل می‌دهند به طوری که آمنیون رویان را احاطه کرده و بر روی ساقه اتصال دهنده هم کشیده می‌شود. ساقه اتصال دهنده، طناب ناف را خواهد ساخت (شکل‌های ۷-۱D و ۷-۲D). نقص در بسته شدن جدار شکمی بدن منجر به نقایص جدار شکمی بدن مثل قلب نابجا، گاستروشیزی و اکستروفی مثانه و کلوآک می‌ود (شکل ۷-۳).

مزودرم جداری، لایه جداری غشاهای سروزی را تشکیل می‌دهد. این لایه جدار حفرات صفاقی، جنبی و پریکاردی را آستر می‌کند. لایه احشایی، لایه احشایی غشاهای سروزی را ایجاد می‌کند. لایه احشایی غشاهای سروزی ارگان‌های شکم، ریه‌ها و قلب را می‌پوشاند. این دو لایه در محل ریشه اتصال هر یک از ارگان‌ها به جدار حفرات مخصوص به خود، با هم در یک امتداد قرار می‌گیرند (این ارتباط همانند حالتی است که انگشتی [ارگان] به داخل یک بادکنک فشرده می‌شود. در این حالت لایه‌ای که اطراف انگشت [ارگان] است، لایه احشایی و بقیه بادکنک لایه جداری یا سوماتیک می‌شود. فاصله بین این دو هم حفره بدن ابتدائی است. هر دو لایه بادکنک در قاعده (ریشه) انگشت به هم می‌رسند. در لوله گوارش، این لایه‌ها صفاق را می‌سازند که در برخی نواحی تحت عنوان مزانتیرها (صفاق دو

عضلانی در حال مهاجرت به محیط دیافراگم است، را به وجود می‌آورند.

- اجزاء عضلانی از سومیت‌ها در قطعات سه تا پنج گردنی
- مزانتیر مری که در آن ستون‌های دیافراگم تکوین می‌یابد.

خلاصه

در پایان هفته سوم، لوله عصبی در پشت برجسته شده و بسته می‌شود. در همین زمان لوله گوارش نیز خمیده و در سطح شکمی بسته شده و یک لوله دیگر در زیر لوله عصبی تشکیل می‌شود (لوله‌ای بر روی لوله دیگر). مزودرم این دو لوله را به هم متصل نگه می‌دارد. مزودرم صفحه جانبی شکافته شده و دو لایه احشایی (اسپلانکتیک) [همراه با لوله گوارش] و لایه جداری (سوماتیک) [که به همراه اکتودرم رویی، چین‌های طرفی جدار بدن را تشکیل می‌دهد] ایجاد می‌کند. فضای بین لایه‌های احشایی و جداری مزودرم صفحه جانبی، حفره بدن ابتدائی نام دارد (شکل ۷-۱). جدار طرفی بدن در جهت شکمی چین می‌خورد و با اتصال در خط وسط به هم، به جز در محل ساقه اتصال دهنده، حفره بدن مسدود می‌گردد (شکل‌های ۷-۱ و ۷-۲). در این محل، لوله گوارش توسط مجرای کیسه زرده (مجرای زرده‌ای) به کیسه زرده متصل باقی می‌ماند. همچنین

نکات بالینی

فتق‌های دیافراگمی

فتق دیافراگمی مادرزادی (congenital diaphragmatic)

hemia یکی از ناهنجاری‌های خیلی شایع در نوزادان است (۱ مورد در هر ۲۰۰۰ تولد) و می‌تواند در اثر کوتاهی پیشین روده که باعث نگه‌داشتن معده در ناحیه قفسه سینه می‌شود، رخ دهد. در ابتدا، لوله گوارش به طور محکم به دیواره پشتی بدن متصل شده است (شکل ۷-۱D) ولی نازک شدن اتصال مزودرمی در این ناحیه باعث تشکیل مزانتر پشتی می‌شود. مزانتر پشتی، لوله گوارش را در حفره بدن آویزان نگه داشته (شکل ۷-۱E) و باعث می‌شود تا لوله گوارش طولی‌تر شود. نقص در تشکیل مزانتر باعث می‌شود تا لوله گوارش همچنان به جدار بدن متصل باقی بماند و مانع رشد طبیعی آن شود. این مسئله نیز موجب برآمده شدن معده به درون حفره قفسه سینه از طریق دیافراگم شود.

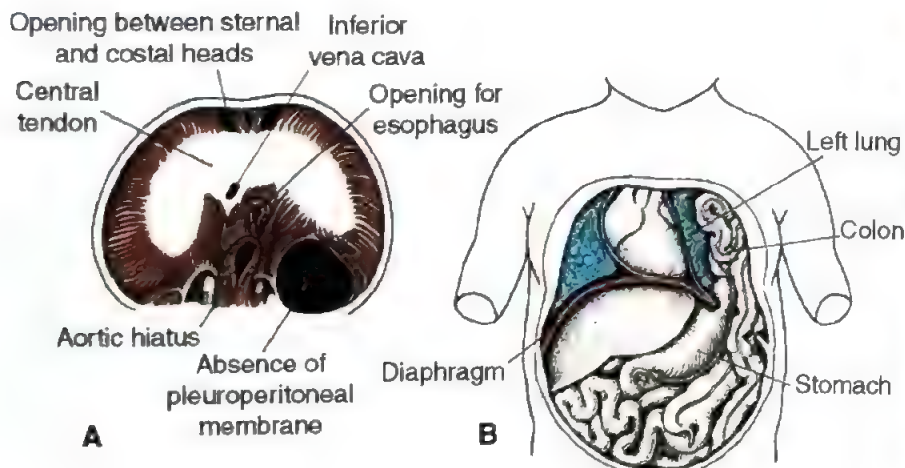
مکانیسم شایع‌تر برای منشأ فتق‌های دیافراگم نقص سلول‌های عضلانی در جای گرفتن در ناحیه غشاهای جنبی - صفاقی می‌باشد. این مسئله باعث ایجاد نواحی ضعیف و در نتیجه فتق ارگان‌های شکمی به درون حفره قفسه سینه شود (شکل ۷-۸). دلیل اولیه برای نقص عضلانی مربوط به نقص فیبروبلاست‌های موجود در غشاهای جنبی - صفاقی در ایجاد داریست مناسب و/یا ایجاد راهنمایی برای میوبلاست‌های در حال مهاجرت،

می‌باشد.

صرف‌نظر از منشأ این نقایص، فتق‌هایی که خیلی شدید هستند باعث می‌شوند تا ارگان‌های شکم مثل معده، روده، کبد و/یا طحال وارد حفره قفسه سینه شوند. ۸۵ تا ۹۰ درصد نقایص شدید در سمت چپ، به دلیل نقص سلول‌های عضلانی در تهاجم صحیح و تکثیر در این ناحیه می‌باشد (شکل ۷-۸A). حضور ارگان‌های شکم در حفره قفسه سینه، مانع رشد ریه می‌شود. این مسئله نیز باعث هایپوپلازی ریه‌ها و اغلب منجر به مرگ نوزاد می‌شود.

گاهی اوقات بافت عضلانی در بخش‌های کوچک‌تر دیگری از دیافراگم تکوین نمی‌یابد و نواحی فتقی بیشتری رخ می‌دهد. اغلب این فتق‌ها در ناحیه اطراف جناغی (parasternal region) دیده می‌شوند. ممکن است کیسه صفاقی کوچکی که حاوی قوس‌های روده‌ای است، از بین بخش‌های استرنال (جناغی) و دنده‌ای دیافراگم، وارد قفسه سینه شود (شکل ۷-۸A). گاهی اوقات این نقص‌های کوچک تا چند سال اول زندگی تشخیص داده نمی‌شوند.

نوع دیگری از فتق دیافراگمی کوچکتر، فتق مروی (esophageal hernia) است که به علت کوتاه بودن مادرزادی لوله گوارش در ناحیه تحتانی مری ایجاد می‌شود. این نقص، نوع خفیف‌تر کوتاهی لوله گوارش که قبلاً به آن اشاره شده است.



شکل ۷-۸. فتق دیافراگمی مادرزادی. ۱. سطح شکمی دیافراگم که نقص بزرگی را در غشای جنبی - صفاقی نشان می‌دهد. B. فتق قوس‌های روده‌ای و بخشی از معده به داخل حفره جنب چپ. قلب و میان سینه (مدیاستینوم) معمولاً به سمت راست رانده شده و ریه چپ تحت فشار قرار می‌گیرد. C. تصویر رادیوگراف از نوزادی با یک نقص بزرگ در سمت چپ دیافراگم. احشاء شکم از طریق این شکاف وارد قفسه سینه شده‌اند.

حفره قفسه سینه، توسط غشاهای جنبی - پریکاردی به حفره پریکارد و دو حفره جنب (برای ریه‌ها) تقسیم می‌شود (شکل ۶-۷).

□ پرسش‌ها

۱. یک نوزاد تازه متولد شده، نمی‌توانست نفس بکشد و بلافاصله مرد. اتوپسی نشان داد که نقص دیافراگمی وسیعی در سمت چپ وجود دارد و معده و روده‌ها سمت چپ قفسه سینه را اشغال کرده‌اند. هر دو ریه به شدت هایپوپلاستیک بودند. منشأ جنین‌شناسی این نقص چیست؟
۲. کودکی با نقص بزرگی در کنار ناف خود متولد شده است. بخش عمده روده کوچک و روده بزرگ از این سوراخ بیرون زده و توسط آمنیون پوشیده شده‌اند. منشأ جنین‌شناسی این ناهنجاری چیست و آیا باید نگران این بود که بدشکلی‌های دیگری نیز ممکن است وجود داشته باشند؟
۳. توضیح دهید چرا عصب فرنیک که عصب‌دهی حسی و حرکتی دیافراگم را بر عهده دارد، از قطعات گردنی منشأ می‌گیرد در حالی که دیافراگم در قفسه سینه قرار دارد. این عصب از کدام قطعات گردنی منشأ می‌گیرد؟

لایه)، بخش‌هایی از روده را از جدار بدن آویزان نگه می‌دارد (شکل E-۱-۷). مزانتراها مسیری برای عبور عروق، اعصاب و لنفاتیک به ارگان‌ها است. در ابتدا لوله گوارش از انتهای تحتانی پیشین روده تا انتهای پسین روده، توسط مزانتر پشتی از جدار پشتی بدن آویزان نگه داشته می‌شود (شکل E-۱-۷). مزانتر شکمی که از دیواره عرضی مشتق می‌شود، فقط در بخش تحتانی مری، معده و بخش فوقانی دئودنوم وجود دارد (فصل ۱۵ را ببینید).

دیافراگم حفره بدن را به حفره قفسه سینه و حفره صفاقی تقسیم می‌کند. دیافراگم از ۳ جزء تشکیل می‌شود: (۱) غشاهای جنبی - صفاقی که تاندون مرکزی و همچنین بافت همبند محیط دیافراگم را می‌سازد (این بافت همبند به عنوان داربست و راهنما برای سلول‌های عضلانی در حال مهاجرت عمل می‌کند)؛ (۲) مزانتر پشتی مری که ستون‌های دیافراگم را می‌سازد؛ و (۳) اجزاء عضلانی از سومیت‌ها در قطعات گردنی سه تا پنج (C3-C5) (شکل ۷-۷). از آنجایی که دیافراگم در مقابل قطعات گردنی سه تا پنج شروع به تکوین می‌کند و همچنین از آنجایی که سلول‌های عضلانی دیافراگم از سومیت‌های این قطعات منشأ می‌گیرند، عصب فرنیک که دیافراگم را عصب‌دهی می‌کند نیز از این قطعات نخاعی (C3، C4 و C5 که دیافراگم را زنده نگه می‌دارند!) منشأ می‌گیرد. فتق‌های دیافراگمی مادرزادی که به علت نقص غشای جنبی - صفاقی در سمت چپ رخ می‌دهند، شایع هستند.

فصل ۸

ماه سوم تا تولد:

جنین و جفت



جدول ۸-۱ رشد قدی و وزنی در طول دوره جنینی

وزن (g)	CRL (cm)	سن (هفته)
۱۰-۴۵	۵-۸	۹-۱۲
۶۰-۲۰۰	۹-۱۴	۱۳-۱۶
۲۵۰-۴۵۰	۱۵-۱۹	۱۷-۲۰
۵۰۰-۸۲۰	۲۰-۲۳	۲۱-۲۴
۹۰۰-۱۳۰۰	۲۴-۲۷	۲۵-۲۸
۱۴۰۰-۲۱۰۰	۲۸-۳۰	۲۹-۳۲
۲۲۰۰-۲۹۰۰	۳۱-۳۴	۳۳-۳۶
۳۰۰۰-۳۴۰۰	۳۵-۳۶	۳۷-۳۸

CRL: crown-rump length

■ تکوین جنین

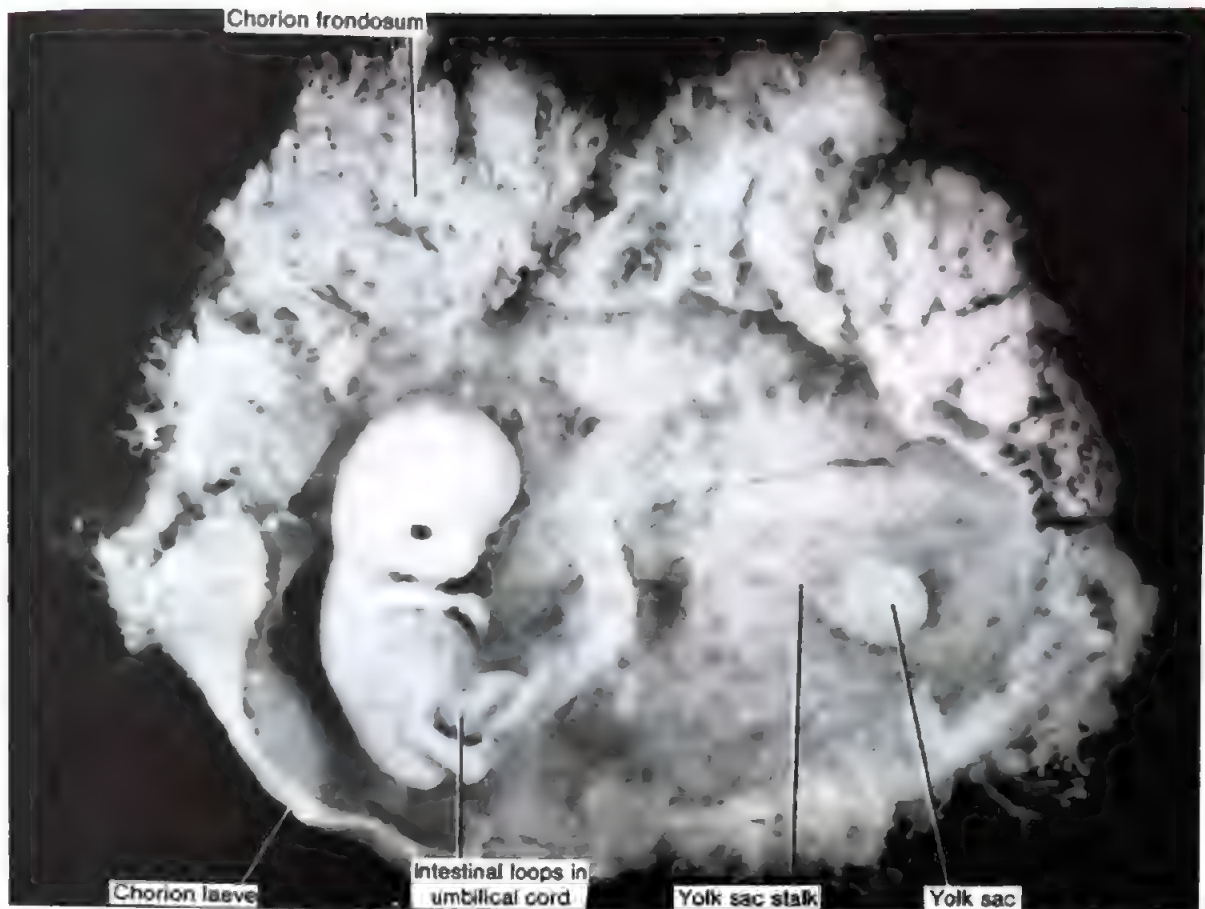
به دوره زمانی از آغاز هفته نهم تا تولد، دوره جنینی (fetal period) گفته می‌شود که در آن بلوغ بافت‌ها و ارگان‌ها و رشد سریع بدن رخ می‌دهد. طول جنین معمولاً با طول سر تا کفل (crown-rump length: CRL) [ارتفاع نشسته] یا طول سر تا پاشنه (crown-heel length: CHL) [اندازه فرق جمجمه تا پاشنه] یا ارتفاع ایستاده [تعیین می‌شود. این اندازه‌ها (vertex) تا پاشنه یا ارتفاع ایستاده] تعیین می‌شود. این اندازه‌ها به سانتی‌متر و سن جنین به هفته یا ماه بیان می‌شود (جدول ۸-۱). رشد طولی به خصوص در ماه‌های سوم، چهارم و پنجم بیشتر است در حالی که افزایش وزن بیشتر در ۲ ماه آخر بارداری اتفاق می‌افتد. به طور کلی، طول بارداری ۲۸۰ روز یا ۴۰ هفته بعد از وقوع آخرین خونریزی قاعدگی طبیعی (last normal menstrual period: LNMP) یا به طور دقیق‌تر ۲۶۶ روز یا ۳۸ هفته بعد از لقاح در نظر گرفته می‌شود. در ادامه بحث سن از زمان لقاح محاسبه و به هفته یا ماه بیان خواهد شد.

تغییرات ماهانه

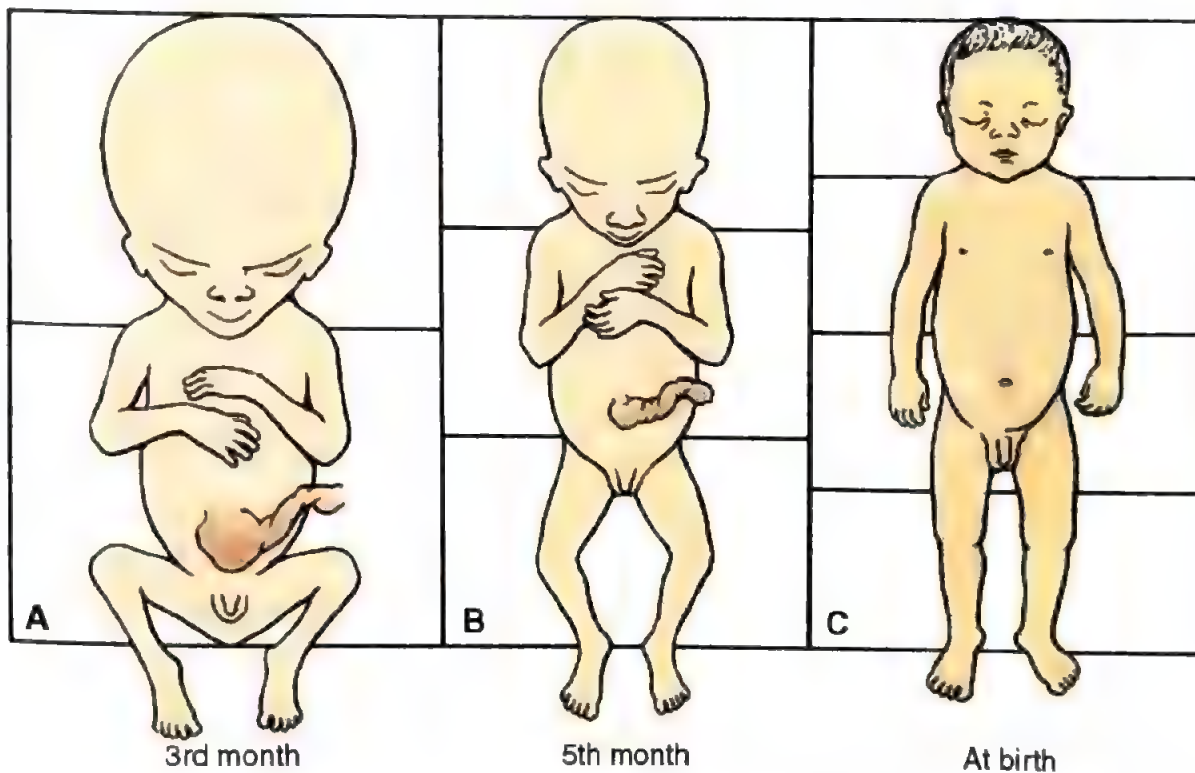
یکی از بارزترین تغییرات حاصله در طی دوره جنینی کاهش نسبتاً آهسته رشد سر در مقایسه با بقیه بدن است. در شروع ماه سوم، سر تقریباً نیمی از CRL را شامل می‌شود (شکل‌های ۸-۱ و ۸-۲). با شروع ماه پنجم، اندازه سر حدود یک‌سوم CHL و در زمان تولد تقریباً یک‌چهارم CHL است (شکل ۸-۲). بنابراین با گذشت زمان رشد بدن سریع‌تر، اما رشد سر آهسته‌تر می‌شود.

در طی ماه سوم، صورت ظاهری انسانی پیدا می‌کند

(شکل‌های ۸-۳ و ۸-۴). چشم‌ها که ابتدا در طرفین قرار گرفته‌اند، به نمای شکمی صورت حرکت می‌کنند و گوش‌ها نزدیک‌تر به وضعیت نهایی خود در طرفین سر قرار می‌گیرند (شکل ۸-۳). اندام‌ها به طول نسبی خود در مقایسه با بقیه بدن می‌رسند، با وجود این اندام‌های تحتانی هنوز اندکی کوتاه‌تر هستند و تکوین آنها در مقایسه با اندام‌های فوقانی کمتر است. مراکز استخوان‌سازی اولیه (primary ossification centers) در هفته دوازدهم در استخوان‌های بلند و جمجمه وجود دارند. همچنین تا هفته دوازدهم، دستگاه تناسلی خارجی تا حدی تکوین می‌یابد به طوری که می‌توان جنسیت جنین را با معاینه خارجی (اولتراسونوگرافی) مشخص کرد. در طول هفته ششم، قوس‌های روده‌ای یک برآمدگی یا تورم (فتق) در طناب نافی ایجاد می‌کنند، اما در هفته دوازدهم قوس‌ها به داخل حفره شکم باز می‌گردند. در پایان ماه سوم، می‌توان اعمال



شکل ۸-۱ جنین ۹ هفته‌ای. به اندازه بزرگ سر در مقایسه با بقیه بدن توجه کنید. کیسه زرده و مجرای زرده‌ای طولی در حفره کوریونی دیده می‌شوند. به طناب ناف و فتق قوس‌های روده‌ای توجه کنید. کوریون در یک سمت خود پرزهای فراوانی دارد (کوریون پرزدار)، در حالی که سمت دیگر آن تقریباً صاف است (کوریون بدون پرز یا صاف).



شکل ۸-۲ اندازه سر نسبت به بقیه بدن در مراحل مختلف تکوین.



شکل ۴-۸ جنین ۱۲ هفته‌ای در رحم، به پوست بسیار نازک و عروق خونی زیرین توجه کنید. صورت همه ویژگی‌های انسانی را دارد اما گوش‌ها هنوز به صورت اولیه هستند حرکات در این زمان شروع می‌شوند اما معمولاً مادر آنها را احساس نمی‌کند.

رسیده (full-term) [تقریباً ۳۲۰۰ گرم]، به وزن جنین اضافه می‌شود. در حین ماه ششم، پوست جنین قرمز است و به دلیل عدم وجود بافت همبند زیرین ظاهری چروکیده دارد. جنینی که در ماه ششم متولد شود حتی با وجود اینکه دستگاه‌ها و ارگان‌های متعددی می‌توانند عمل کنند، اما چون دستگاه تنفسی و دستگاه عصبی مرکزی به طور مناسبی تمایز نیافته‌اند و هماهنگی بین این دو دستگاه به خوبی برقرار نشده است، به سختی زنده می‌ماند. در ماه‌های ۶/۵ الی ۷، طول سر تا کفل (CRL) جنین حدود ۲۵ سانتی‌متر و وزن آن تقریباً ۱۱۰۰ گرم است. اگر نوزاد در این زمان متولد شود، ۹۰ درصد شانس زنده ماندن دارد. برخی رخدادهای تکوینی که در حین هفت ماه اول اتفاق می‌افتند، در جدول ۲-۸ فهرست شده است.

در دو ماه آخر، جنین در نتیجه تجمع چربی زیرجلدی ظاهری گرد پیدا می‌کند (شکل ۶-۸). با پایان زندگی داخل رحمی، پوست با ماده چربی سفیدی (vernix caseosa)



شکل ۳-۸ جنین ۱۱ هفته‌ای. طناب ناف هنوز یک برآمدگی در قاعده خود دارد که در اثر فتق قوس‌های رودهای ایجاد شده است. جمجمه این جنین ظاهر صاف طبیعی را ندارد. انگشتان دست و پا به خوبی تکوین یافته‌اند.

رفلکسی را در جنین‌های سقط شده مشاهده کرد که نشان‌دهنده فعالیت عضلانی است.

در حین ماه‌های چهارم و پنجم جنین به سرعت قد می‌کشد (شکل ۵-۸ و جدول ۱-۸) و در پایان نیمه اول زندگی داخل رحمی، CRL آن تقریباً ۱۵ سانتی‌متر (نصف طول کلی نوزاد) است. در این دوره وزن جنین افزایش اندکی دارد و در پایان ماه پنجم کمتر از ۵۰۰ گرم است. جنین با موهای نازکی به نام موی لانوگو (lanugo hair) پوشیده شده است. ابروها و موی سر نیز قابل رؤیت هستند. در طول ماه پنجم حرکات جنین توسط مادر احساس می‌شود.

در نیمه دوم زندگی داخل رحمی، وزن به طور قابل توجهی افزایش می‌یابد. در ۲/۵ ماه آخر، ۵۰ درصد از وزن نوزاد



شکل ۵-۸ جنین ۱۸ هفته که با طناب ناف به جفت متصل شده است. پوست جنین به دلیل عدم وجود چربی زیرجلدی نازک است. به جفت و کوتیلدون‌های آن و آمنیون توجه کنید.

اجزای بدن دارد. محیط سر اصل مهمی در ارتباط با عبور آن از کانال زایمان است. در زمان تولد، وزن طبیعی جنین ۳۰۰۰ الی ۳۴۰۰ گرم، CRL آن حدود ۳۶ سانتی‌متر و CHL آن حدود ۵۰ سانتی‌متر است. ویژگی‌های جنسیتی مشخص هستند و بیضه‌ها باید در اسکروتوم باشند.

زمان تولد

تاریخ دقیق تولد ۲۶۶ روز یا ۳۸ هفته بعد از لقاح در نظر گرفته می‌شود. اووسیت معمولاً تا ۱۲ ساعت بعد از تخمک‌گذاری بارور می‌شود. با وجود این، اسپرمی که تا ۶ روز قبل از تخمک‌گذاری وارد دستگاه تناسلی جنس مؤنث شده است، می‌تواند زنده بماند و اووسیت‌ها را بارور کند. بنابراین بیشتر حاملگی‌ها وقتی اتفاق می‌افتد که مقاربت جنسی در دوره زمانی ۶ روزه‌ای که در زمان تخمک‌گذاری پایان می‌یابد، صورت گرفته باشد. یک خانم حامله

جدول ۲-۸ اتفاقات تکوین در طول زندگی جنینی

سن (هفته)	رویداد
۷	ظهور جوانه‌های چشایی
۱۰	بلعیدن
۱۴-۱۶	حرکات تنفسی
۲۴	حرکات مکیدن
۲۴-۲۶	شنیده شدن بعضی از صداها
۲۸	حساسیت چشم‌ها به نور ^a

a. شناخت شکل و رنگ بعد از تولد اتفاق می‌افتد.

[متشکل از محصولات ترش‌خی غدد سباسه (چربی)]، پوشیده شده است.

در پایان ماه نهم، محیط سر بیشترین مقدار را در بین همه

پزشک متخصص زنان و زایمان تاریخ تولد را ۲۸۰ روز یا ۴۰ هفته از اولین روز LNMP حساب می‌کند. در زنان با چرخه قاعدگی منظم ۲۸ روزه این روش دقیق است اما وقتی چرخه‌ها نامنظم هستند، ممکن است محاسبات اشتباه انجام شوند. اگر خانمی حدود ۱۴ روز بعد از باروری در نتیجه فعالیت تخریبی به وجود آمده توسط لانه‌گزینی بلاستوسیت دچار خونریزی شود، محاسبه پیچیده‌تر می‌شود (در فصل ۴، مبحث روز ۱۳ را ببینید). از این رو تعیین روز زایمان همیشه آسان نیست. بیشتر نوزادان در بین ۱۰ الی ۱۴ روز از تاریخ محاسبه شده زایمان، به دنیا می‌آیند. اگر جنین خیلی زودتر به دنیا بیاید نارس (premature) و اگر دیرتر متولد شود دیررس (postmature) محسوب می‌شوند.

گاهی اوقات باید سن یک رویان یا جنین کوچک را مشخص کرد. با ترکیبی از تاریخ وقوع آخرین دوره خونریزی قاعدگی با طول، وزن و سایر خصوصیات مورفولوژی جنین که ویژه آن ماه از تکوین هستند، می‌توان تخمین قابل قبولی از سن جنین را انجام داد. **اولتراسوند** (ultrasound) ابزاری کمک‌کننده در این مسیر است که اندازه‌گیری دقیق (۱ الی ۲ روز) CRL را در طول هفته‌های هفتم تا چهاردهم را امکان‌پذیر می‌کند. اندازه‌گیری‌هایی که معمولاً در هفته‌های شانزدهم تا سی‌ام استفاده می‌شوند، **قطر دو آهیانه** (biparietal diameter: BPD)، **محیط سر**، **محیط شکم** و **طول استخوان ران** (فمور) است. تعیین دقیق سن و اندازه جنین برای برنامه‌ریزی‌های بارداری به خصوص در صورت کوچک‌بودن لگن مادر و یا ابتلای کودک به نقص مادرزادی، مهم است.



شکل ۶-۸ جنین ۷ ماهه. این جنین می‌تواند زنده بماند. به دلیل رسوب یافتن چربی زیرجلدی، جنین ظاهری گرد پیدا می‌کند. به پیچ‌خوردگی طناب نافی توجه کنید.

معمولاً وقتی به متخصص زنان و زایمان مراجعه می‌کند که دو بار پیایی خونریزی ماهانه نداشته است. در این زمان، معمولاً وی خاطره مبهمی از زمان مقاربت دارد، بنابراین تعیین روز لقاح مشکل است.

نکات بالینی

وزن کم هنگام تولد

تفاوت‌های قابل توجهی در طول و وزن جنین‌ها وجود دارد و گاهی اوقات این معیارها با سن محاسبه شده جنین به ماه یا هفته مطابقت ندارد. بیشترین عوامل مؤثر در طول و وزن، ژنتیکی هستند، اما عوامل محیطی نیز نقش مهمی ایفا می‌کنند.

وزن متوسط نوزاد ۲۵۰۰ الی ۴۰۰۰ گرم (۹lb-۶) و طول نوزاد ۵۱ سانتی‌متر (۲۰ اینچ) است. اصطلاح **وزن اندک هنگام تولد** (low birth weight: LBW) بدون در نظر گرفتن سن بارداری به وزن کمتر از ۲۵۰۰ گرم اشاره دارد.

بسیاری از نوزادانی که وزن کمتری از ۲۵۰۰ گرم دارند، **زودرس** (preterm) [تولد قبل از هفته ۳۷ بارداری] هستند. در عوض اصطلاحات **محدودیت رشد داخل رحمی** (intrauterine growth restriction: IUGR) و **کوچک برای سن بارداری** (small for gestational age: SGA) براساس سن بارداری استفاده می‌شوند.

اصطلاح **محدودیت رشد داخل رحمی (IUGR)** برای نوزادانی به کار می‌رود که رشد داخل رحمی مناسبی را کسب نکرده‌اند. این نوزادان به طور پاتولوژیک کوچک بوده و در معرض مشکلات زیادی قرار دارند. وزن نوزادان

است. عوامل ایجاد کننده آن شامل ناهنجاری های کروموزومی، تراژون ها، عفونت های مادرزادی (سرخجه، سیتومگالو ویروس، توکسوپلاسموز و سیفیلیس)، سلامت ضعیف مادر (فشارخون، بیماری های قلبی و کلیوی)، وضعیت تغذیه و سطح اجتماعی-اقتصادی مادر، استفاده مادر از سیگار، الکل و سایر داروها، ناکارآمدی جفت و چند قلو زایی (دوقلو، سه قلو) است.

مهم ترین عامل پیش برنده رشد در حین تکوین در قبل و بعد از تولد، عامل رشد شبه انسولین ۱ (insulin-like growth factor-1: IGF-1) است که اثرات میتوژنیک و آنابولیک دارد. بافت های جنینی، IGF-1 را بیان می کنند و سطح سرمی آن به رشد جنین مرتبط است. جهش در ژن *IGF-1* منجر به IUGR می شود و این عقب ماندگی رشد بعد از تولد نیز ادامه می یابد. برخلاف دوره پیش از تولد، رشد پس از تولد نیز به هورمون رشد (growth hormone: GH) وابسته است. این هورمون به گیرنده خود (growth factor receptor: GHR) متصل می شود و مسیر انتقال و هدایت پیام رسانی را فعال کرده و باعث ساخت و ترشح IGF-1 می شود. جهش های GHR باعث کوتولگی لارون (Laron dwarfism) [قامت کوتاه و گاهی اوقات صلبیه آبی] می شود. از آنجایی که تولید IGF-1 در طی تکوین جنینی به GH وابسته نیست، بنابراین این افراد به IUGR مبتلا نیستند و یا اندکی مبتلا هستند.

مبتلا به SGA، زیر صدک دهم سن بارداری آنها است. این نوزادان شاید به طور پاتولوژیک کوچک باشند (شاید IUGR داشته باشند) و یا ممکن است ساختارهای بدن آنها کوچک باشند (سالم ولی کوچک هستند). اختلاف نظر موجود افتراق این دو حالت از همدیگر است، به طوری که در نوزادان سالم با اینکه کوچک هستند، نیازی به انجام مراقبت های خاص مربوط به نوزادان IUGR وجود ندارد.

تقریباً یک کودک از هر ۱۰ کودک، IUGR دارد و بدین ترتیب با افزایش خطر مشکلات نورولوژیک، بدشکلی های مادرزادی، آپیراسیون مکنونی، هیپوگلیسمی (hypocalcemia)، هیپوکالسمی (hypocalcemia) و سندرم زجر تنفسی (respiratory distress syndrome: RDS) مواجه هستند. همچنین اثرات بلندمدت در این نوزادان دیده می شود: به عبارت دیگر، مشکلاتی که در رحم پیش می آید پس از تولد نیز اثرات خود را خواهند داشت و در معرض بودن در برابر عوامل مضر در دوران جنینی ممکن است با افزایش سن، افراد را دچار بیماری های مختلف کند. برای مثال نوزادان دارای IUGR در هنگام بالغ شدن با خطر بالاتر ابتلا به اختلالات متابولیک نظیر چاقی، فشارخون بالا، هیپرکلسترولمی، بیماری قلبی - عروقی و دیابت نوع ۲ در زندگی روبرو هستند (فرضیه بارکر [Barker hypothesis]).

شیوع IUGR در سیاه پوستان بیشتر از سفیدپوستان

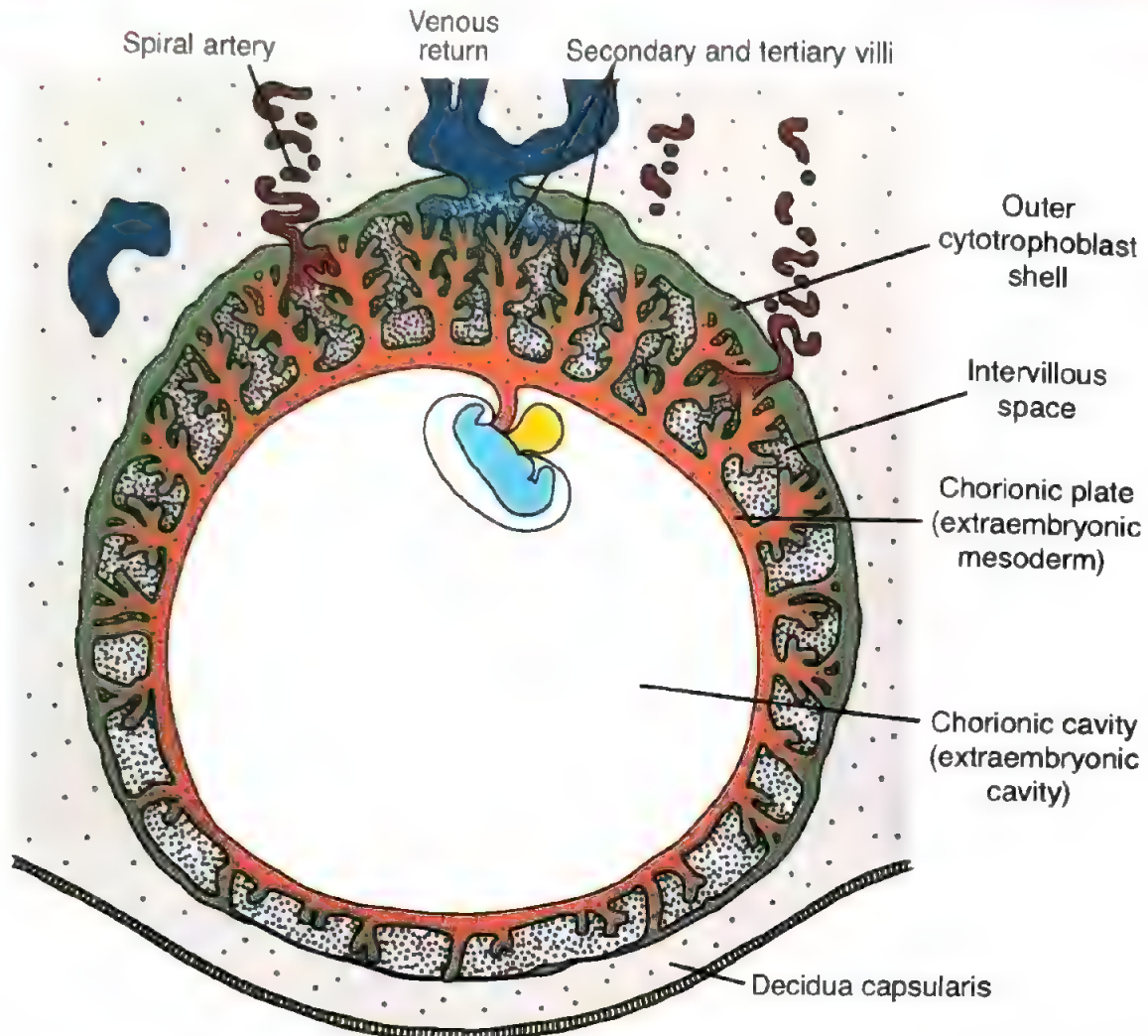
■ غشاهای جنینی و جفت

جفت (placenta) ارگانی است که تغذیه و تبادل گازی بین دو بخش مادری و جنینی را تسهیل می کند. با شروع هفته نهم تکوین، نیازهای جنین برای تغذیه و سایر عوامل افزایش می یابد و باعث تغییرات اساسی در جفت می شود. یکی از تغییرات اصلی، افزایش ناحیه سطحی بین اجزاء مادری و جنینی جهت سهولت تبادل می باشد. موقعیت غشاهای جنینی نیز با افزایش تولید مایع آمنیوتیک تغییر می کند.

تغییرات در تروفوبلاست

بخش جنینی جفت از تروفوبلاست ها و مزودرم خارج رویانی

(صفحه کوریونی) و بخش مادری آن از اندومتر رحم تشکیل شده است. با شروع ماه دوم، تروفوبلاست با تعداد زیادی از پرزهای ثانویه و ثالثیه که به آن ظاهری شعاعی (radial appearance) می دهد، مشخص می شود (شکل ۷-۸). پرزهای پایه ای (stem villi) یا پرزهای لنگری (anchoring villi)، از مزودرم صفحه کوریونی تا پوسته سیتوتروفوبلاست کشیده شده اند. سطح این پرزها از سین سیشیوم ساخته شده که روی یک لایه سلول های سیتوتروفوبلاستی قرار دارد. سلول های سیتوتروفوبلاست نیز به نوبه خود یک مرکزی از مزودرم عروقی را می پوشانند (شکل ۸A، C، ۸). دستگاه مویرگی در حال تکوین در مرکز پایه ها و ریشه های پرز در تماس با مویرگ های صفحه کوریونی و ساقه اتصال دهنده قرار می گیرد



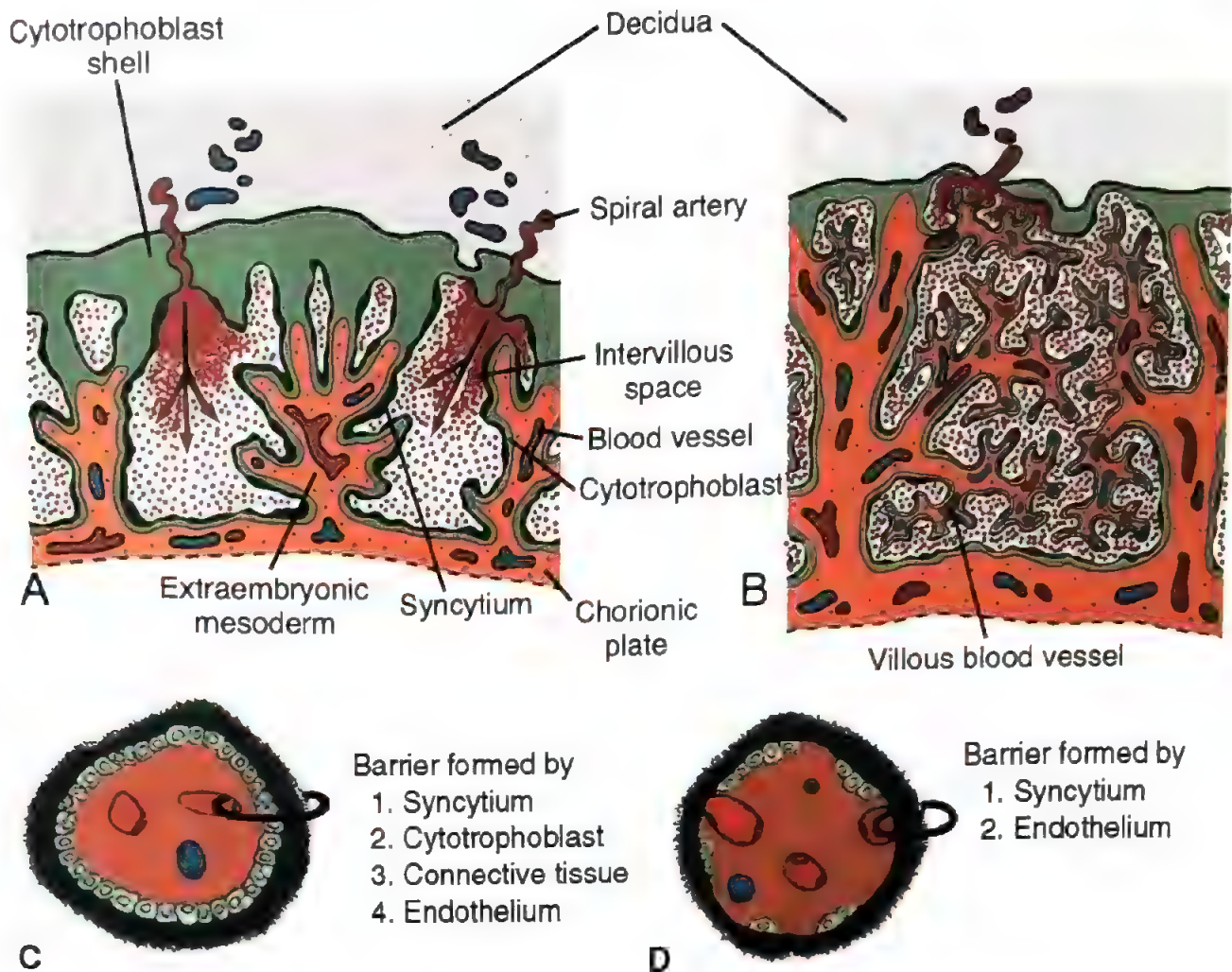
شکل ۷-۸. رویان انسان در شروع ماه دوم تکوین. در قطب رویانی، پرزها متعدد هستند و به خوبی تشکیل شده‌اند ولی در قطب مقابل رویانی، تعداد آنها کم است و تکوین اندکی دارند.

تبدیل می‌شوند (epithelial-to-endothelial transition). تهاجم به شریان‌های ماریجی توسط سلول‌های سیتوتروفوبلاست، این عروقی را از حالت کم قطر و با مقاومت بالا به عروقی با قطر بزرگ و مقاومت پایین تغییر می‌دهد تا مقدار خون مادری در درون فضاها بین پرزی افزایش یابد (شکل‌های ۷-۸ و ۸-۸).

در طی ماه‌های بعدی، زواید کوچک بسیاری از پرزهای پایه‌ای (لنگری) موجود به بیرون گسترش می‌یابند و تحت عنوان **پرزهای آزاد** (free villi) به **فضاهای بین پرزی** یا **لاکونار** (intervillous or lacunar spaces) اطراف کشیده می‌شوند. در ابتدا، این پرزهای آزاد تازه شکل گرفته، ابتدائی هستند (شکل ۸-۸)، اما با شروع ماه چهارم، سلول‌های سیتوتروفوبلاستی و تعدادی از سلول‌های بافت همبند ناپدید

و بدین ترتیب به دستگاه عروقی خارج رویانی (extraembryonic vascular system) تبدیل می‌شود.

خون مادری توسط شریان‌های مارپیچی در رحم به جفت حمل می‌شود. تخریب عروق مادری برای آزاد شدن خون به درون فضاها بین پرزی (شکل‌های ۷-۸ و ۸-۸)، با **تهاجم داخل عروقی** (endovascular invasion) توسط سلول‌های سیتوتروفوبلاست صورت می‌گیرد. این سلول که از انتهای پرزهای لنگری رها می‌شوند (شکل‌های ۷-۸ و ۸-۸)، به پایانه‌های انتهایی شریان‌های مارپیچی هجوم برده و در آنجا جایگزین سلول‌های اندوتلیال مادری در جدار عروق می‌شوند و عروق دورگه (hybrid vessels) را به وجود می‌آورند که حاوی هر دو سلول مادری و جنینی می‌باشد. برای انجام این فرآیند، سلول‌های سیتوتروفوبلاست از حالت اپی‌تلیالی به اندوتلیالی



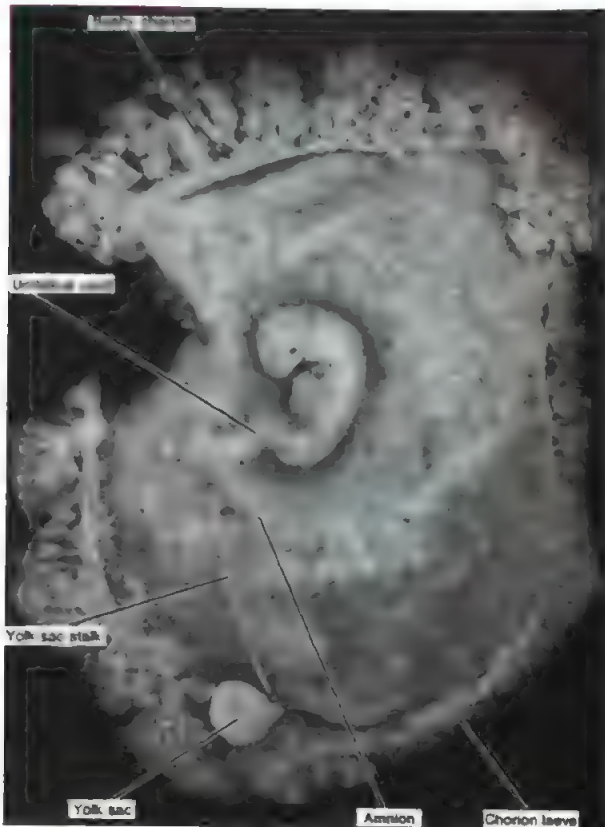
شکل ۸-۸ ساختار پرزها در مراحل مختلف تکوین. A. در طی هفته چهارم. مزودرم خارج رویانی به پرزهای پایه‌ای (لنگری) در جهت صفحه دسیدوایی نفوذ می‌کند. B. در طی ماه چهارم. در بسیاری از پرزهای کوچک، جدار مویرگ‌ها در تماس مستقیم با سین‌سیشیوم قرار دارند. C, D. بزرگ شدن پرزها همان طور که در شکل ۸-۸A, B نشان داده شده است.

■ کوریون پرزدار (بوته‌ای) و دسیدوای قاعده‌ای

در هفته‌های اول تکوین، پرزها همه سطح کوریون را می‌پوشانند (شکل ۸-۷). با پیشرفت حاملگی، پرزهای قطب رویانی به رشد و گسترش خود ادامه می‌دهند و به کوریون پرزدار (chorion frondosum) یا کوریون بوته‌ای (bushy chorion) تبدیل می‌شوند. پرزهای روی قطب مقابل رویانی (abembryonic pole) تحلیل می‌روند و در ماه سوم، این بخش از کوریون که اکنون کوریون بدون پرز (chorion leave) نامیده می‌شود، صاف می‌گردد (شکل‌های ۸-۹ و ۸-۱۰A).

تفاوت بین قطب‌های رویانی و مقابل رویانی کوریون، با

می‌شوند. بنابراین سین‌سیشیوم و جدار اندوتلیالی عروق خونی تنها لایه‌هایی هستند که جریان خون مادری و جنینی را از هم جدا می‌کنند (شکل ۸-۸B, D). غالباً سین‌سیشیوم بسیار نازک می‌شود و قطعات بزرگ حاوی هسته‌های متعدد از آن جدا شده و در درون دریاچه‌های خونی بین پرزی غوطه‌ور می‌گردند. این قطعات تحت عنوان گره‌های سین‌سیشیومی (syncytial knots) وارد جریان خون مادری می‌شوند و معمولاً بدون اینکه علامتی ایجاد کنند، تحلیل می‌روند. ناپدید شدن سلول‌های سیتوتروفوبلاستی، از پرزهای کوچک به پرزهای بزرگ‌تر پیش می‌رود و با وجود اینکه همیشه تعدادی از آنها در پرزهای بزرگ باقی می‌مانند، در تبادل بین دو گردش خون شرکت نمی‌کنند.



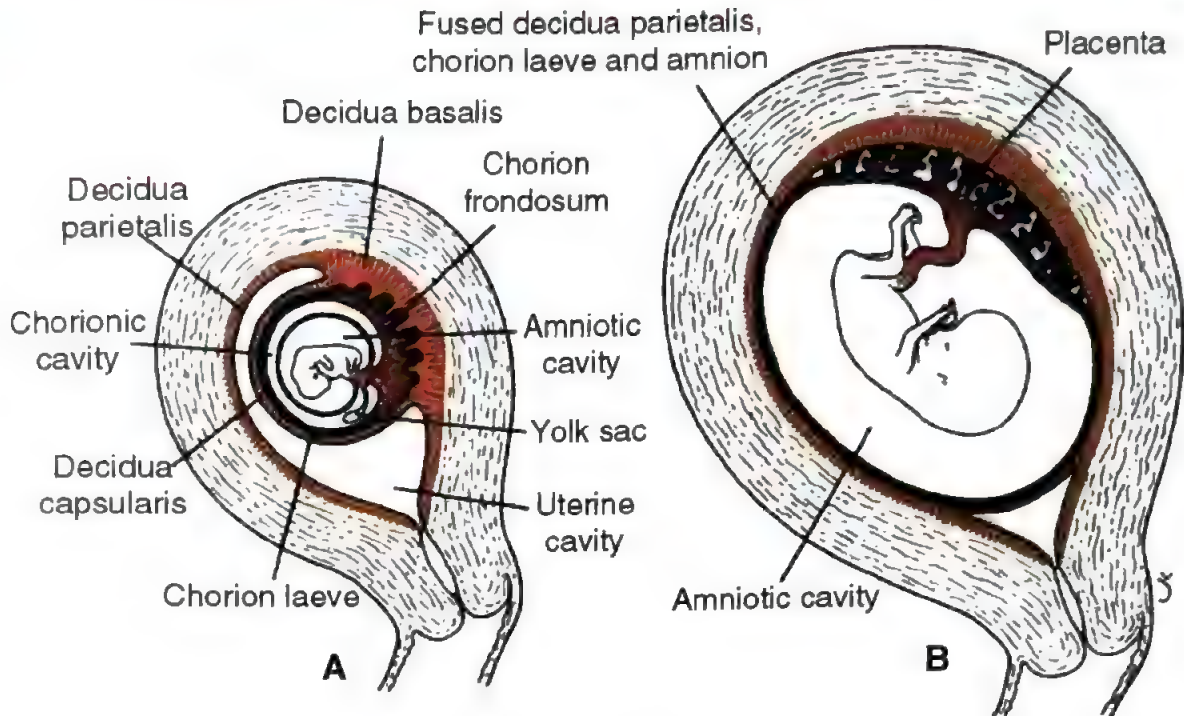
شکل ۸-۹ رویان ۶ هفته‌ای. کیسه آمنیون و حفره کوریون باز شده‌اند تا رویان نمایان شود. ظاهر بوته مانند (bushy) تروفوبلاست در قطب رویانی و پرزهای کوچک در قطب مقابل رویانی، نشان داده شده است. به ساقه اتصال دهنده و کیسه زرده و مجرای زرده بسیار بلند آن توجه کنید.

plate نام دارد، به طور محکم به کوریون متصل شده است. لایه دسیدوایی روی قطب مقابل رویانی، دسیدوای کپسولی (decidual capsularis) نام دارد (شکل ۸-۱۰A). با رشد وزیکل کوریونی، این لایه کشیده شده و تحلیل می‌رود. در نتیجه، کوریون بدون پرز در تماس با جدار رحم [دسیدوای جداری (decidual parietalis)] در سمت مقابل رحم قرار می‌گیرد و این دو با هم ادغام می‌شوند (شکل‌های ۸-۱۰، ۸-۱۱ و ۸-۱۲). در این حالت لومن رحم مسدود می‌گردد. از این رو، تنها بخشی از کوریون که در فرآیند تبادل شرکت می‌کند، کوریون پرزدار (بوته‌ای) است که به همراه با دسیدوای قاعده‌ای، جفت (placenta) را می‌سازد. به طور مشابهی، ادغام شدن آمنیون و کوریون، غشای آمنیو-کوریونیک (amniochorionic membrane) را ساخته و حفره کوریونی را مسدود می‌سازد (شکل ۸-۱۰A,B). این غشاء، هنگام زایمان پاره می‌شود

نکات بالینی

پره اکلامپسی (preeclampsia) بیماری است که با فشار خون مادری و پروتینوری (proteinuria) به دلیل پرفیوژن ارگانی کاهش یافته مشخص می‌شود. پره اکلامپسی تقریباً در ۵ درصد حاملگی رخ می‌دهد. این بیماری می‌تواند تبدیل به اکلامپسی (eclampsia) که با صرع مشخص می‌شود، گردد. پره اکلامپسی می‌تواند به طور ناگهانی در هر لحظه از حدود هفته ۲۰ حاملگی تا زمان تولد شروع شود و امکان دارد منجر به عقب‌ماندگی رشد جنین، مرگ جنین یا مرگ مادر گردد. در حقیقت، پره اکلامپسی دلیل اصلی مرگ مادران باردار در ایالات متحده است که پس از زایمان به طور کامل قابل برگشت می‌باشد. البته لازم به ذکر است که زایمان زودهنگام نوزاد نیز او را در معرض خطر بسیاری از ناهنجاری‌های ناشی از تولد زودرس (preterm birth) قرار می‌دهد. با وجود تحقیقات فراوان در سال‌های اخیر، علت پره اکلامپسی هنوز مشخص نشده است. به نظر می‌رسد این عارضه یک بیماری تروفوبلاستی در ارتباط با نقص یا تمایز ناکامل سلول‌های تروفوبلاست باشد که بسیاری از آنها دچار تغییر شکل طبیعی اپی‌تلیومی به اندوتلیومی نشده‌اند. در نتیجه، تهاجم به عروق خونی مادری توسط این سلول‌ها اندک است. اینکه چگونه این سلول‌های غیرطبیعی باعث ایجاد فشارخون و سایر مشکلات می‌شوند، معلوم نیست. عوامل خطر برای پره اکلامپسی شامل پره اکلامپسی در بارداری‌های قبلی، زایمان اول (بارداری اول)، چاقی، سابقه فامیلی پره اکلامپسی، بارداری چندگانه (دوقلو زایی و بیشتر) و بیماری‌هایی همانند فشارخون بالا و دیابت می‌باشند. همچنین پره اکلامپسی به طور شایع در زنان مبتلا به هیداتیدفرم مول (فصل ۴ را ببینید) دیده می‌شود که در این صورت این حالت در اوایل بارداری اتفاق می‌افتد.

ساختار دسیدوا (decidua) معلوم می‌شود. دسیدوا لایه عملکردی (functional layer) اندومتر رحم است که در حین زایمان می‌ریزد. دسیدوای روی کوریون پرزدار (بوته‌ای)، دسیدوای قاعده‌ای (decidua basalis) نام دارد که متشکل از لایه متراکمی از سلول‌های بزرگ به نام سلول‌های دسیدوایی (decidual cells) همراه با مقادیر زیادی از لیپیدها و گلیکوژن است. این لایه که صفحه دسیدوایی (decidual



شکل ۱۰-۸ ارتباط غشاهای جنینی با جدار رحم. A. پایان ماده دوم. به کیسه زرده در حفره کوریون در بین آمنیون و کوریون توجه کنید. در قطب مقابل رویانی، پرزها ناپدید شده‌اند (کوریون صاف). B. پایان ماه سوم. آمنیون و کوریون با هم ادغام شده‌اند و حفره رحم با ادغام شدن کوریون صاف و دسیدوای جداری، محو شده است.

(پارشدن کیسه آب).

■ ساختار جفت



شکل ۱۱-۸ جنین ۱۹ هفته‌ای در وضعیت طبیعی خود در رحم. طناب ناف و جفت نشان داده شده‌اند. لومن رحم محو شده است. در جدار رحم یک توده بزرگ (میوفیبروما) وجود دارد.

با شروع ماه چهارم، جفت دو جزء خواهد داشت: (۱) بخش جنینی (fetal portion) که از کوریون فروندوزوم (پرزدار) ساخته شده است و (۲) بخش مادری (maternal portion) که از دسیدوای قاعده‌ای به وجود آمده است (شکل ۱۰-۸B). جفت در سمت جنینی، با صفحه کوریونی (شکل ۱۳-۸) و در سمت مادری توسط دسیدوای قاعده‌ای محدود شده است (صفحه دسیدوایی تقریباً با جفت یکی شده است). در ناحیه پیوستگامی (junctional zone)، سلول‌های تروفوبلاست و دسیدوایی با هم آمیخته شده‌اند. این ناحیه با سلول‌های غول‌پیکر سین‌سیشیومی و دسیدوایی مشخص می‌شود و غنی از ماده خارج سلولی بی‌شکل است. تا این زمان، بیشتر سلول‌های سیتوتروفوبلاست تحلیل رفته‌اند. بین صفحات کوریونی و دسیدوایی فضاهای بین پرزی وجود دارند که با خون مادری پر شده‌اند. این فضاها از لاکوناها موجود در سین‌سیتوتروفوبلاست مشتق شده‌اند و با سن‌سیشیوم با منشأ

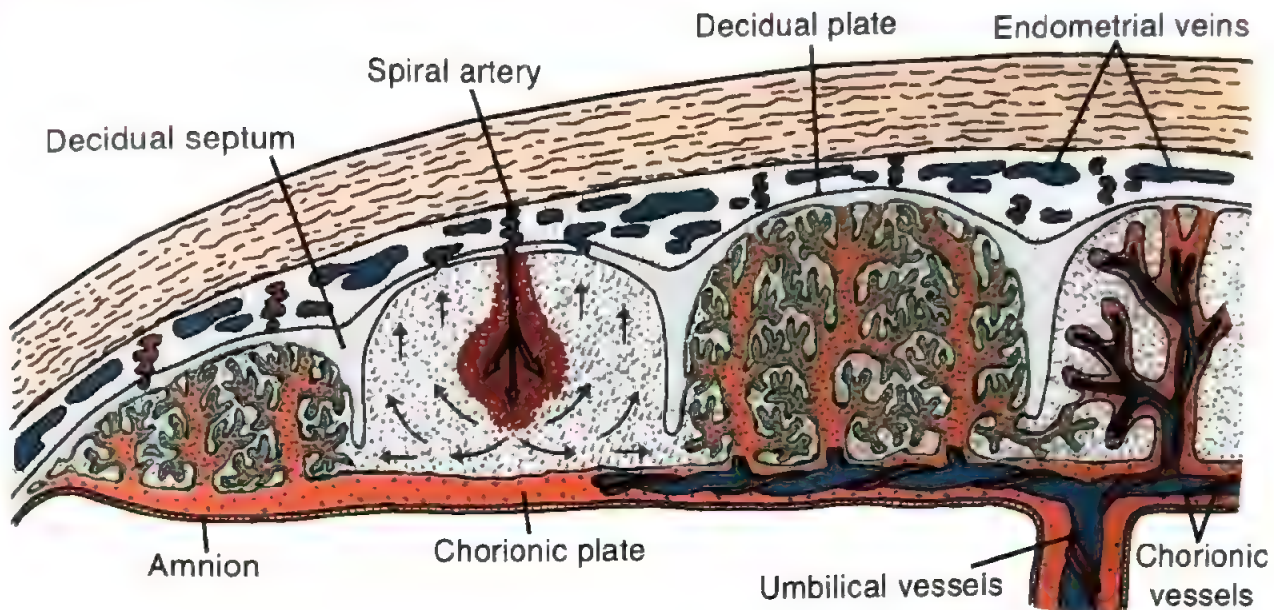


شکل ۸-۱۲ جنین ۲۳ هفته‌ای در رحم. بخش‌هایی از جدار رحم و آمنیون برداشته شده‌اند تا جنین نشان داده شود. در پس‌زمینه، عروق جفت به سمت طناب ناف همگرا شده‌اند. طناب ناف به طور محکم در اطراف شکم پیچ خورده و احتمالاً باعث ایجاد وضعیت غیرطبیعی جنین (breech position) در رحم شده است.

ولی سطح آنها با لایه‌ای از سلول‌های سین‌سیشیوم پوشیده شده است. به طوری که همیشه یک لایه سین‌سیشیومی، خون مادری را در دریاچه‌های بین پرزی از بافت جنینی پرزها جدا می‌کند. در نتیجه تشکیل دیواره‌های دسیدوایی، جفت به چندین بخش تحت عنوان **کوتیلدون** (cotyledon) تقسیم می‌شود (شکل ۸-۱۴). از آنجایی که دیواره‌های دسیدوایی به صفحه کوریونی نمی‌رسند، ارتباط بین فضاها بین پرزی در

جنینی آستر شده‌اند. درخت‌های پرزی (villous trees) به درون دریاچه‌های خونی بین پرزی رشد می‌کنند (شکل‌های ۸-۸ و ۸-۱۳).

در طی ماه‌های چهارم و پنجم، دسیدوا تعدادی **دیواره‌های دسیدوایی** (decidual septa) می‌سازد که به درون فضاها بین پرزی برجسته می‌شوند ولی به صفحه کوریونی نمی‌رسند (شکل ۸-۱۳). این دیواره‌ها یک هسته از بافت مادری دارند،



شکل ۱۳-۸ جفت در نیمه دوم بارداری. کوتیلدون‌ها تقریباً توسط دیواره‌های دسیدوایی (مادری) از هم جدا شده‌اند. بیشتر خون بین پرزی از طریق وریدهای اندومتری به جریان خون مادری برمی‌گردد و بخش کوچکی از خون وارد کوتیلدون‌های مجاور می‌شود. فضاهای بین پرزی توسط سین‌سیشیوم آستر شده‌اند.

عوض، کوریون توسط آمنیون پوشیده شده است. اتصال طناب نافی معمولاً خارج از مرکز جفت (eccentric) است و حتی گاهی اوقات حاشیه‌ای (marginal) است. با این وجود، به ندرت طناب نافی به غشاهای کوریونی بیرون از جفت متصل می‌شود. البته در صورت اتصال به این ساختارها، حالت اتصال پرده‌ای (velamentous insertion) ایجاد می‌شود.

جریان خون جفت

کوتیلدون‌ها خون خود را از طریق ۸۰ الی ۱۰۰ شریان ماریچی دریافت می‌کنند. این شریان‌ها، صفحه دسیدوایی را سوراخ کرده و در فواصل کم و بیش منظمی وارد فضاهای بین پرزی می‌شوند (شکل ۱۳-۸). فشار در این شریان‌ها، خون را به عمق فضاهای بین پرزی می‌راند و پرزهای کوچک بسیاری از درخت پرزی را در خون اکسیژن‌دار غوطه‌ور می‌کند. با کاهش فشار، خون از صفحه کوریونی به سمت دسیدوا برمی‌گردد و در این محل وارد وریدهای اندومتری می‌شود (شکل ۱۳-۸). از این رو، خون از طریق وریدهای اندومتری از دریاچه‌های بین پرزی به جریان خون مادری برمی‌گردد.

روی هم رفته، فضاهای بین پرزی جفت بالغ حاوی تقریباً ۱۵۰ میلی‌لیتر خون هستند که در هر دقیقه حدود ۳ یا ۴ بار پر می‌شوند. این خون در طول پرزهای کوریونی که سطحی برابر ۴

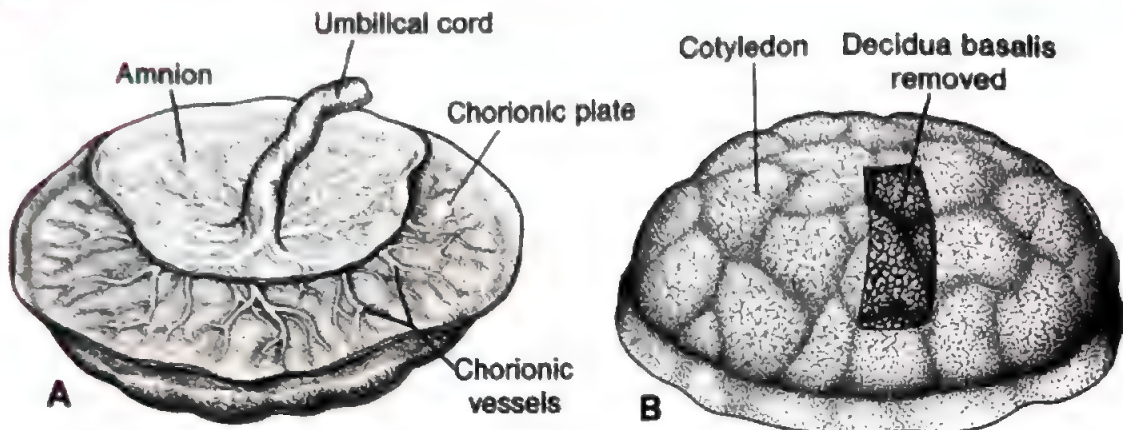
کوتیلدون‌های مختلف باقی می‌ماند.

در نتیجه رشد بی‌وقفه جنین و گسترش رحم، جفت نیز بزرگ می‌شود. افزایش سطح آن تقریباً با گسترش رحم همخوانی دارد و در تمام دوران بارداری تقریباً ۱۵ الی ۳۰ درصد سطح داخلی رحم را می‌پوشاند. افزایش ضخامت جفت حاصل درختی شکل شدن (arborization) پرزهای موجود است نه به علت نفوذ بیشتر آن به درون بافت‌های مادری.

جفت رسیده

در پایان بارداری (full term)، جفت صفحه مانند (discoid) بوده و قطری برابر ۱۵ الی ۲۵ سانتی‌متر، ضخامتی در حدود ۳ سانتی‌متر و وزنی در حدود ۵۰۰ الی ۶۰۰ گرم دارد. جفت در هنگام تولد، از جدار رحم جدا می‌شود و تقریباً ۳۰ دقیقه بعد از تولد نوزاد، از حفره رحم دفع می‌گردد. بعد از تولد، اگر جفت از سمت مادری دیده شود، ۱۵ الی ۲۰ ناحیه اندکی برآمده (کوتیلدون) که با لایه نازکی از دسیدوای قاعده‌ای پوشیده شده‌اند، به طور واضح دیده می‌شوند (شکل ۱۴B-۸). شیارهای بین کوتیلدون‌ها، در اثر دیواره‌های دسیدوایی ایجاد شده‌اند.

سطح جنینی جفت تماماً با صفحه کوریونی پوشیده شده است. تعدادی از شریان‌ها و وریدهای بزرگ (عروق کوریونی)، به سمت طناب نافی همگرا می‌شوند (شکل ۱۴A-۸). در



شکل ۱۴-۸ جفت رسیده (full-term). ۱. سمت جنینی. صفحه کوریونی و طناب نافی توسط آمنیون پوشیده شده است. B. سمت مادری که در آن کوتیلدون‌ها نشان داده شده‌اند. در یک ناحیه، دسیدوا برداشته شده است. سمت مادری جفت همیشه در هنگام زایمان به دقت معاینه می‌شود و اغلب یک یا دو کوتیلدون با ظاهری سفید رنگ به دلیل ساخت بیش از حد فیبرینوئید و انفارکتوس گروهی از دریاچه‌های بین پرزی، وجود دارد.

عملکرد جفت

اعمال اصلی جفت شامل (۱) تبادل محصولات گازی و متابولیک بین گردش خون مادری و جنینی و (۲) تولید هورمون‌ها است.

تبادل گازها

تبادل گازها (مثل اکسیژن، دی‌اکسید کربن و مونواکسید کربن) با انتشار ساده (simple diffusion) صورت می‌گیرد. در انتهای بارداری، جنین ۲۰ تا ۳۰ میلی‌لیتر اکسیژن در هر دقیقه از گردش خون مادری دریافت می‌کند و حتی یک وقفه کوتاه مدت در اکسیژن‌رسانی برای جنین کشنده است. جریان خون جنینی برای اکسیژن‌رسانی حیاتی است، چون مقدار اکسیژنی که به جنین می‌رسد قبل از هر چیز به مقدار اکسیژن منتقل شده بستگی دارد نه به میزان انتشار.

تبادل مواد غذایی و الکترولیت‌ها

تبادل مواد غذایی و الکترولیت‌ها مثل اسید آمینه‌ها، اسیدهای چرب آزاد، کربوهیدرات‌ها و ویتامین‌ها سریع است و با پیشرفت بارداری افزایش می‌یابد.

انتقال آنتی‌بادی‌های مادری

کارایی ایمنولوژیکی در پایان سه ماه اول شروع به تکوین می‌کند، به طوری که در این زمان جنین همه اجزای کمپلمان (complement) را می‌سازد. ایمنوگلوبولین‌ها تقریباً

الی ۱۴ متر مربع دارند، حرکت می‌کند. با وجود این، تبادل در همه پرزها اتفاق نمی‌افتد و تنها در عروق جنینی که در تماس نزدیک با غشای سین‌سیشیال پوشانده هستند، صورت می‌گیرد. در این پرزها، سین‌سیشیوم غالباً دارای حاشیه مسواکی متشکل از میکروویلوس‌های فراوانی است که سطح تبادل بین گردش خون مادری و جنینی را به طور قابل ملاحظه‌ای افزایش می‌دهند (شکل ۸D-۸). غشای جفتی (placental membrane) که خون مادری و جنینی را از هم جدا می‌کند، در ابتدا از چهار لایه تشکیل شده است: (۱) پوشش اندوتلیومی عروق جنینی، (۲) بافت همبند در مرکز پرز، (۳) لایه سیتوتروفوبلاست و (۴) سین‌سیشیوم (شکل ۸C-۸). با این حال، از ماه چهارم به بعد، غشای جفتی نازک می‌شود به طوری که پوشش اندوتلیومی عروق در تماس نزدیک با غشای سین‌سیشیال قرار می‌گیرد و سرعت تبادل به شدت افزایش می‌یابد (شکل ۸D-۸). غشای جفتی که گاهی اوقات سد جفتی (placental barrier) نیز نامیده می‌شود، یک سد واقعی نیست و مواد زیادی به طور آزادانه از آن عبور می‌کنند. از آنجایی که خون مادری در فضاها بین پرزی توسط مشتقات کوریونی از خون جنینی جدا می‌شود، جفت انسان از نوع هموکوریال (hemochorial) محسوب می‌شود. به طور طبیعی، خون مادر و جنین با هم مخلوط نمی‌شود. با این حال، گاهی اوقات تعداد اندکی از سلول‌های خونی جنین، از نقایص و شکاف‌های میکروسکوپی موجود در غشای جفتی عبور می‌کنند.

غیرفعال به دست می‌آورد. شروع ساخت IgG، پس از تولد در نوزادان صورت می‌گیرد ولی سطوح بالغ آن تا سن ۳ سالگی کسب نمی‌شود.

شامل همه ایمونوگلوبولین‌های G مادری (IgG) است که تقریباً در هفته چهاردهم شروع به انتقال از مادر به جنین می‌کند. بدین طریق، جنین در مقابل بیماری‌های عفونی مختلفی ایمنی

نکات بالینی

اریتروبلاستوز جنینی و هیدروپس جنینی

از آنجایی که برخی از سلول‌های خونی جنینی از سد جفتی عبور می‌کنند، بنابراین توان بالقوه برانگیختن پاسخ ایمنی (از طریق آنتی‌بادی) توسط دستگاه ایمنی مادر را دارند. پایه و اساس این پاسخ بر این واقعیت استوار است که بیش از ۴۰۰ آنتی‌ژن مرتبط با سلول خونی قرمز شناخته شده است، به طوری که بیشتر آنها در طول دوران حاملگی مشکلی ایجاد نمی‌کنند ولی برخی از آنها می‌توانند پاسخ آنتی‌بادی مادری را بر ضد سلول‌های خونی جنینی تحریک کنند. این فرآیند مثالی از ایزوایمونیزاسیون (خودایمنی) است و اگر پاسخ مادری کافی باشد، آنتی‌بادی‌ها با حمله به سلول‌های قرمز خون، آنها را همولیز کرده و باعث ایجاد بیماری همولیتیک (hemolytic disease) جنین و نوزاد می‌شود. از آنجایی که همولیز تعداد زیادی از سلول‌های خونی، تعداد سلول‌های خونی جنینی نابالغ (اریتروبلاستوز) را افزایش می‌دهد، در گذشته به این بیماری اریتروبلاستوز جنینی (erythroblastosis fetalis) نیز گفته می‌شد. بنابراین از آنجایی که کم‌خونی (آنمی) شدید خیلی کم اتفاق می‌افتد بنابراین عبارت بیماری همولیتیک جنین و نوزاد بسیار مناسب است. در موارد نادری، آنمی (کم‌خونی) به حدی شدید می‌شود که هیدروپس جنینی (fetal hydrops) [ادم و نشت به درون حفرات بدن] اتفاق می‌افتد. این امر نیز منجر به مرگ جنین می‌شود (شکل ۱۵-۸). اکثر موارد شدید توسط آنتی‌ژن‌های دستگاه گروه خونی CDE [رسوس (Rhesus)] ایجاد می‌شود. آنتی‌ژن Rh یا D، خطرناک‌ترین آنتی‌ژن است، زیرا ایمونیزاسیون می‌تواند از یک تماس (exposure) کوچک و بلافاصله ایجاد شود، به طوری که در حاملگی‌های بعدی نیز شدت آن بیشتر می‌شود. پاسخ آنتی‌بادی مادری در مواردی است که جنین D- مثبت (Rh- مثبت) و مادر D- منفی (Rh- منفی) منفی باشد و زمانی ایجاد می‌شود که سلول‌های قرمز خون جنین به دلیل خونریزی‌های کوچک در سطح پرزهای جفتی در هنگام



شکل ۱۵-۸ هیدروپس جنینی در اثر تجمع مایع در بافت‌های جنینی.

تولد، وارد گردش خون مادری گردند. این بیماری با غربالگری زنان در اولین معاینه قبل از تولد برای تعیین نوع Rh خون و بررسی حضور آنتی‌بادی‌های آنتی - anti-D D (antibodies) جهت مشخص کردن اینکه از قبل آن را ساخته است یا نه قابل پیشگیری است. در زنان Rh- منفی فاقد آنتی‌بادی‌های آنتی - D، زمانی که ادغام شدن خون جنین و مادر اتفاق افتاد (به طور مثال با انجام روش آمنیوسنتزیم و یا خاتمه یافتن بارداری) و یا پس از تولد Rh- مثبت بودن نوزاد تشخیص داده شد، توصیه می‌شود درمان با ایمونوگلوبولین Rh در هفته ۲۸ بارداری صورت گیرد. پس از معرفی ایمونوگلوبولین Rh در سال ۱۹۶۸، بیماری همولیتیک

تولید هورمون

در پایان ماه چهارم، جفت مقدار مناسبی پروژسترون تولید می‌کند، به طوری که اگر جسم زرد برداشته شود یا نتواند به درستی عمل کند، حاملگی حفظ شده و ادامه می‌یابد. به احتمال زیاد، همه هورمون‌ها توسط تروفوبلاست سین‌سیشیال ساخته می‌شوند. علاوه بر پروژسترون، جفت مقادیر رو به افزایشی از هورمون‌های استروژنی و به طور غالب استریول (estriol) تولید می‌کند، به طوری که تا قبل از پایان حاملگی به حداکثر میزان خود می‌رسد. این سطوح بالای استروژن‌ها، رشد رحمی و تکوین غدد پستانی را تحریک می‌کنند.

در طی دو ماه اول حاملگی، سین‌سیشیوتروفوبلاست، گنادوتروپین کوریونی انسانی (human chorionic gonadotropin: hCG) نیز ترشح می‌کند که باعث بقای جسم زرد می‌شود. این هورمون در مادر از طریق ادرار دفع می‌شود و در مراحل اولیه بارداری، حضور آن به عنوان علامت حاملگی است. هورمون دیگر تولید شده توسط جفت، سوماتوماموتروپین (قبلاً به آن لاکتوژن جفتی گفته می‌شد) است. این هورمون شبیه هورمون رشد بوده و باعث تقدم یافتن جنین در مصرف گلوکز خون مادر می‌شود و به نوعی مادر را دیابتوزن (مستعد ابتلا به دیابت) می‌کند. سوماتوماموتروپین همچنین تکوین پستان‌ها را برای تولید شیر تحریک می‌کند.

■ آمنیون و طناب نافی

خط بیضی‌شکل تاخوردگی بین آمنیون و اکتودرم جنینی یعنی پیوستگاه آمنیو-اکتودرمال (amnio-ectodermal junction؛ حلقه نافی ابتدایی primitive umbilical ring) نام دارد. در هفته پنجم تکوین، ساختارهای زیر از حلقه عبور می‌کنند (شکل ۸-۱۶A,C): (۱) ساقه اتصال دهنده (connecting stalk) حاوی آلانتوئیس و عروق نافی [دو شریان و یک ورید]، (۲) ساقه زرده‌ای (yolk stalk) یا مجرای زرده‌ای (vitelline duct) همراه با عروق زرده‌ای و (۳) کانال ارتباط دهنده حفره‌های داخل رویانی و خارج رویانی (شکل ۸-۱۶C). کیسه زرده اصلی (yolk sac proper) فضایی را در حفره کوریونی اشغال می‌کند که فضای بین صفحه کوریونی و آمنیون است (شکل ۸-۱۶B).

با تکوین بیشتر، حفره آمنیون به سرعت در حفره کوریون بزرگ می‌شود، به طوری که آمنیون، ساقه‌های کیسه زرده و

در جنین و نوزاد در ایالات متحده تقریباً از بین رفته است. آنتی‌ژن‌های گروه خونی ABO نیز می‌توانند پاسخ آنتی‌بادی (ایمنی) ایجاد کنند. اما اثرات آن خفیف‌تر از اثرات ایجاد شده توسط گروه CDE است. حدود ۲۰ درصد نوزادان عدم سازگاری مادری ABO دارند، اما تنها ۵ درصد آنها دچار بیماری می‌شوند. این گروه‌ها را می‌توان پس از زایمان به طور مؤثری درمان کرد.

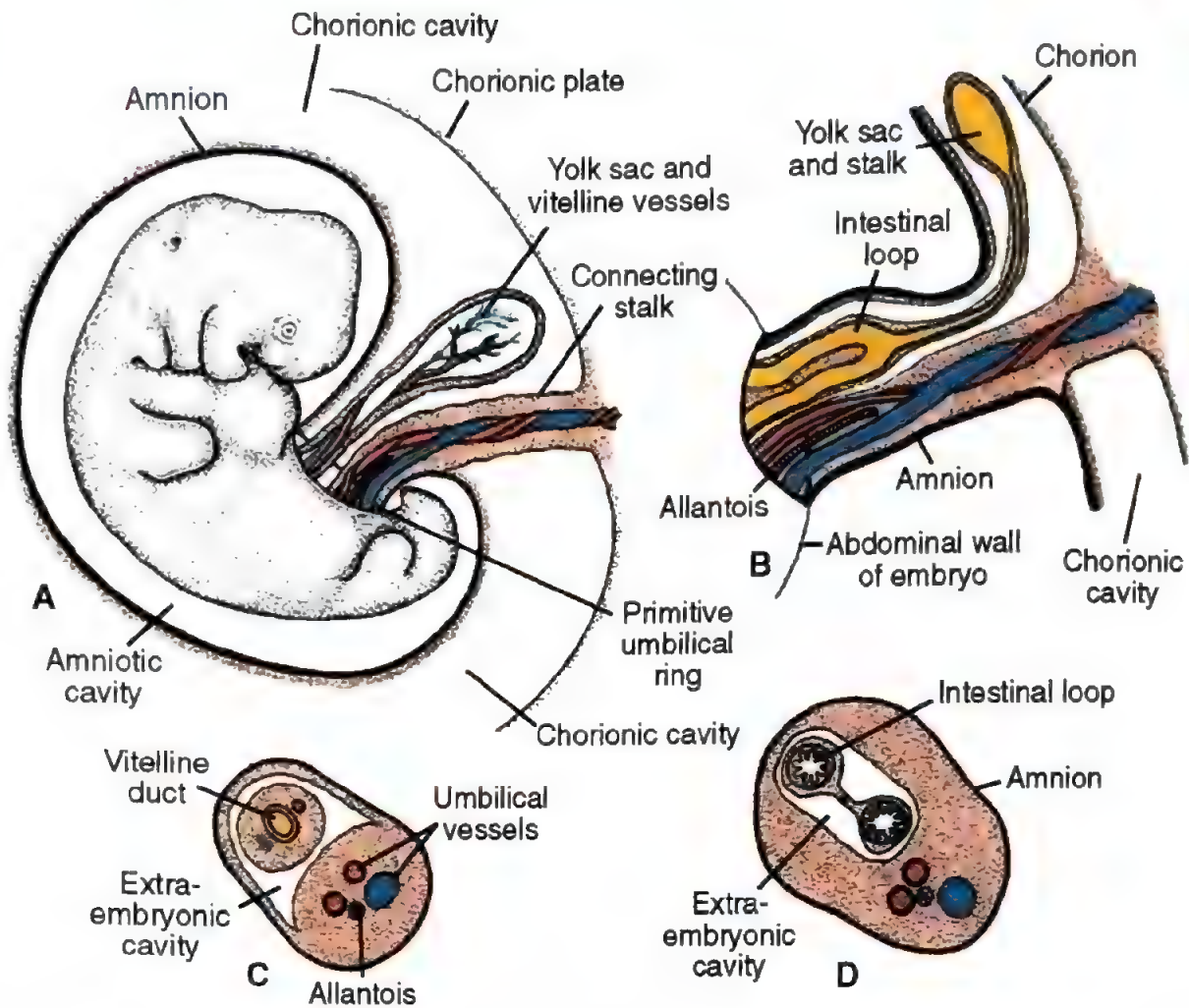
نکات بالینی

سد جفتی

هورمون‌های استروئیدی مادری بلافاصله از جفت عبور می‌کنند. سایر هورمون‌ها مثل تیروکسین که از سد می‌گذرند، با سرعت کمی عبور می‌کنند. بعضی از پروژستین‌های مصنوعی به سرعت از جفت می‌گذرند و ممکن است جنین‌های دختر را عضلاتی کنند. مورد خطرناک‌تر استفاده از استروژن مصنوعی، دی‌اتیل استیل بسترول (diethylstilbestrol: DES) است که به راحتی از جفت عبور می‌کند. این ماده ترکیبی در افرادی که در طول زندگی داخل رحمی خود در معرض آن قرار گرفته‌اند، منجر به ایجاد کارسینومای سلول شفاف (clear cell carcinoma) واژن و ناهنجاری‌هایی در رحم و گردن رحم در جنس مؤنث و بیضه‌ها در جنس مذکر می‌شود (فصل ۹ را ببینید).

با وجود اینکه سد جفتی اغلب به عنوان یک مکانیسم محافظتی در مقابل عوامل آسیب‌رسان در نظر گرفته می‌شود اما ویروس‌های بسیاری مثل ویروس سرخچه (rubella)، سیتومگالوویروس، کوکساکسی، واریولا، واریسلا، اوریون و پولیومیلیت به راحتی از جفت عبور می‌کنند. در جنین، بعضی ویروس‌ها با ایجاد عفونت می‌توانند باعث مرگ سلولی و نواقص مادرزادی شوند (فصل ۹ را ببینید).

متأسفانه، بیشتر داروها و متابولیت‌های دارویی به راحتی از جفت عبور می‌کنند و ممکن است آسیب‌های جدی به جنین وارد سازند (فصل ۹ را ببینید). علاوه بر این استفاده مادر از هروئین (heroin) و کوکائین (cocaine) می‌تواند باعث اعتیاد جنین شود.



شکل ۱۶-۹. رویان ۵ هفته‌ای که ساختارهای عبوری از حلقه ناف ابتدائی را نشان می‌دهد. B. طناب ناف ابتدائی رویان ۱۰ هفته‌ای. C. مقطع عرضی از ساختارها در سطح حلقه ناف. D. مقطع عرضی از طناب ناف ابتدائی که قوس‌های روده‌ای وارد شده به طناب را نشان می‌دهد.

حلقه‌های روده‌ای بیرون رانده شده یک فتق ناف فیزیولوژیک (physiological umbilical hernia) ایجاد می‌کنند (فصل ۱۵ را ببینید). تقریباً در پایان ماه سوم، قوس‌ها به درون بدن رویان باز گشته و حفره در محل طناب محو می‌شود. با مسدود شدن آلتوتویس و مجرای زرده‌ای و عروق خونی آن، عروق ناف محصور شده توسط ژله وارتون (Wharton's jelly) تنها عناصر باقیمانده در طناب هستند. ژله وارتون که غنی از پروتئوگلیکان است، به عنوان یک لایه محافظ برای عروق خونی عمل می‌کند. جداره‌های شریان‌ها عضلانی بوده و حاوی رشته‌های الاستیک فراوانی هستند که در تنگ شدن و انقباض سریع عروق ناف (بعد از اینکه طناب ناف پس از زایمان بریده شد) نقش دارند.

اتصال دهنده را احاطه کرده و طناب ناف ابتدائی (primitive umbilical cord) را می‌سازد (شکل ۱۶B-۸). در قسمت دیستال، طناب ناف ابتدائی حاوی ساقه کیسه زرده و عروق ناف و در قسمت پروگزیمال‌تر، حاوی تعدادی از حلقه‌های روده‌ای و بقایای آلتوتویس است (شکل ۱۶B,D-۸). کیسه زرده که در حفره کوریون دیده می‌شود، توسط ساقه خود با طناب ناف در تماس است. در پایان ماه سوم، آمیون به حدی گسترش یافته که در تماس با کوریون قرار می‌گیرد تا حفره کوریون را مسدود سازد (شکل ۱۰B-۸). به طور معمول، کیسه زرده در ادامه چروکیده شده و به تدریج محو می‌گردد.

از آنجایی که حفره شکم به طور موقت برای حلقه‌های روده‌ای که رشد سریعی دارند، بسیار کوچک است، بعضی از آنها به درون فضای خارج رویانی در طناب ناف رانده می‌شوند. این

مایع آمنیون

هیدرآمنیوس (hydramnios) یا پلی‌هیدرآمنیوس (polyhydramnios) اصطلاحی است که برای توصیف مایع آمنیوتیک بیش از حد (۱۵۰۰ الی ۲۰۰۰ میلی لیتر) به کار می‌رود، در حالی که **اولیگو‌هیدرآمنیوس (oligohydramnios)** به مقادیر کاهش یافته (کمتر از ۴۰۰ میلی لیتر) مایع آمنیون اشاره دارد. هر دو حالت با افزایش بروز نواقص مادرزادی همراه هستند. علل اولیه هیدرآمنیوس شامل عوامل ناشناخته (۳۵ درصد)، دیابت مادر (۲۵ درصد)، و نقایص مادرزادی که شامل بیماری‌های دستگاه عصبی مرکزی (مثل آنسفالی) و نواقص لوله گوارش (آترزی‌ها، مثل آترزی مری) [که مانع بلع مایع توسط جنین می‌شود] است، می‌باشد. اولیگو‌هیدرآمنیوس به ندرت اتفاق می‌افتد و می‌تواند در نتیجه آرنزی کلیه باشد. فقدان مایع در حفره آمنیون باعث فشردن جنین می‌شود. مقدار اندک مایع نیز منجر به هیپوپلازی ریه‌ها می‌شود (مایع اندکی برای تنفس و ورود به ریه جنین وجود دارد).

پارگی زودرس غشاها (premature rupture of the membranes: PROM) پارگی غشاها قبل از شروع انقباضات رحم است که در ۱۰ درصد مواقع اتفاق می‌افتد. **PROM زودرس (preterm PROM)** قبل از اتمام هفته ۳۷ بارداری و در ۳ درصد بارداری‌ها اتفاق می‌افتد. این حالت دلیل شایع تولد زودرس است. دلیل PROM زودرس مشخص نیست ولی عوامل خطر آن شامل بارداری قبلی زودرس یا PROM، سیاه‌پوست بودن، سیگار کشیدن، عفونت و پلی‌هیدرآمنیوس شدید می‌باشد.

ناهنجاری‌های طناب ناف

در هنگام تولد، قطر طناب ناف تقریباً ۱ تا ۲ سانتی‌متر و طول آن ۵۰ تا ۶۰ سانتی‌متر است. طناب ناف پیچ خورده است و **گره‌های کاذب (false knots)** می‌سازد. طول طناب نشان‌دهنده میزان تحرک جنین در داخل رحم است. کوتاهی طناب در موارد بیماری‌های حرکتی جنین و محدودیت حرکتی داخل رحمی دیده می‌شود. طناب خیلی بلند ممکن است دور گردن جنین بپیچد که معمولاً بی‌خطر است، در حالی که طناب کوتاه ممکن است در هنگام زایمان با کشیدن جفت از محل اتصال آن در رحم، مشکلاتی ایجاد کند.

به طور طبیعی دو شریان و یک ورید در طناب ناف وجود دارد. اما در ۱ مورد از هر ۲۰۰ نوزاد فقط یک شریان منفرد وجود دارد و این کودکان با خطر حدود ۲۰ درصدی در داشتن سایر نواقص قلبی و عروقی روبرو هستند. شریانی که وجود ندارد، هم می‌تواند شکل نگرفته باشد (آرنزی) و هم ممکن است در ابتدای رشد تحلیل رفته باشد.

نوارهای آمنیونی

گاهی اوقات، پارگی‌های آمنیون منجر به ایجاد شدن **نوارهای آمنیونی (amniotic bands)** می‌شود که ممکن است دور قسمتی از جنین، به خصوص اندام‌ها و انگشتان، بپیچد. نتیجه این حالت، قطع شدگی‌ها، **تنگ‌شدگی‌های حلقه‌ای (ring constrictions)** و سایر مشکلات مثل بدشکلی‌های کرانیوفاسیال (جمجمه‌ای - صورتی) است (شکل ۱۷-۸). منشأ نوارها ناشناخته است.



شکل ۱۷-۸. ناهنجاری‌های اندامی ایجاد شده توسط نوارهای آمنیونی. A. حلقه تنگ‌کننده اندام. B. قطع شدن انگشت (انگشت شست) و تنگ‌شدگی حلقه‌ای (انگشت دوم).

تغییرات جفت در پایان بارداری

در پایان حاملگی، تغییراتی در جفت اتفاق می‌افتد که در نتیجه آن تبادلات بین دو جریان خون (مادر و جنین) کاهش می‌یابد. این تغییرات شامل (۱) افزایش بافت لیفی (فیبروز) در مرکز پرز، (۲) ضخیم‌شدن غشاهای پایه در مویرگ‌های جنینی، (۳) تغییرات انسدادی در مویرگ‌های کوچک پرزها و (۴) رسوب فیبرینوئید (fibrinoid) بر روی سطح پرزها در ناحیه پیوستگانی و در صفحه کوریونی است. غالباً با ایجاد شدن فیبرینوئید زیاد، انفارکتوس دریاچه بین پرزی و گاهی اوقات کل یک کوتیلدون اتفاق می‌افتد. در نتیجه این اتفاق کوتیلدون ظاهری سفید پیدا می‌کند.

مایع آمنیون

حفره آمنیون توسط مایع آبکی شفافی که بخشی از آن توسط سلول‌های آمنیونی و بخش عمده آن توسط خون مادری تولید می‌شود، پر شده است. مقدار مایع از تقریباً ۳۰ میلی‌لیتر در هفته ۱۰ بارداری تا ۴۵۰ میلی‌لیتر در ۲۰ هفتگی و ۸۰۰ الی ۱۰۰۰ میلی‌لیتر در هفته ۳۷ افزایش می‌یابد. در طول ماه‌های اول بارداری، رویان توسط طناب نافی خود در این مایع شناور است. مایع آمنیون به عنوان یک بالشتک محافظ عمل می‌کند. به طوری که (۱) به عنوان ضربه‌گیر عمل می‌کند، (۲) از چسبیدن رویان به آمنیون جلوگیری می‌کند و (۳) امکان حرکات جنین را فراهم می‌کند. کل حجم مایع آمنیون در هر ۳ ساعت جایگزین می‌شود. از شروع ماه پنجم، جنین مایع آمنیونی خود را می‌بلعد، به طوری که حدوداً ۴۰۰ میلی‌لیتر (حدود نیمی از مقدار کل) در هر روز بلعیده می‌شود. ادرار جنین به طور روزانه به مایع آمنیون اضافه می‌گردد. از آنجایی که جفت به عنوان مبادله‌گر، باقیمانده‌های متابولیتی را دفع می‌کند، ادرار عمدتاً از آب تشکیل شده است. در حین تولد نوزاد، غشای آمنیوکیوریونیک، به صورت یک گوه (wedge) هیدروستاتیک به اتساع کانال گردنی رحم کمک می‌کند.

غشاهای جنینی در دوقلوها

میزان وقوع بارداری‌های چندقلویی (دوقلویی، سه‌قلویی و غیره) در سال‌های اخیر افزایش یافته است و در ۳ درصد کل موارد تولد

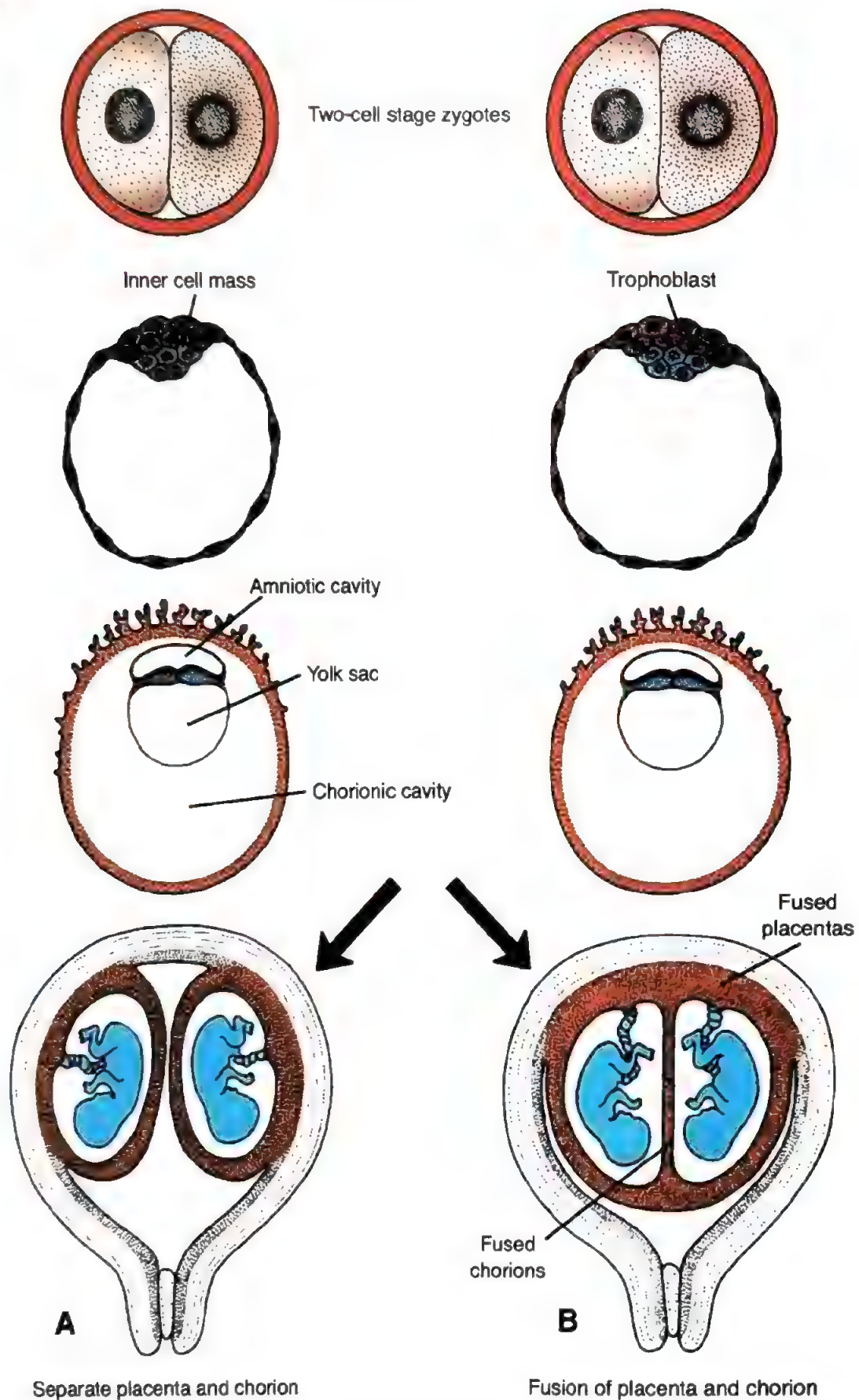
زنده در ایالات متحده دیده می‌شود. میزان دوقلوزایی در سال ۲۰۰۸ تا ۳۲/۶ تولد از هر ۱۰۰۰ تولد افزایش یافته است. دلیل این افزایش دو مطلب است: افزایش سن مادر در زمان تولد نوزادان و افزایش استفاده از درمان‌های باروری مثل فن‌آوری‌های کمک باروری (assisted reproductive technologies: ARTs).

دوقلوهای دو تخمی

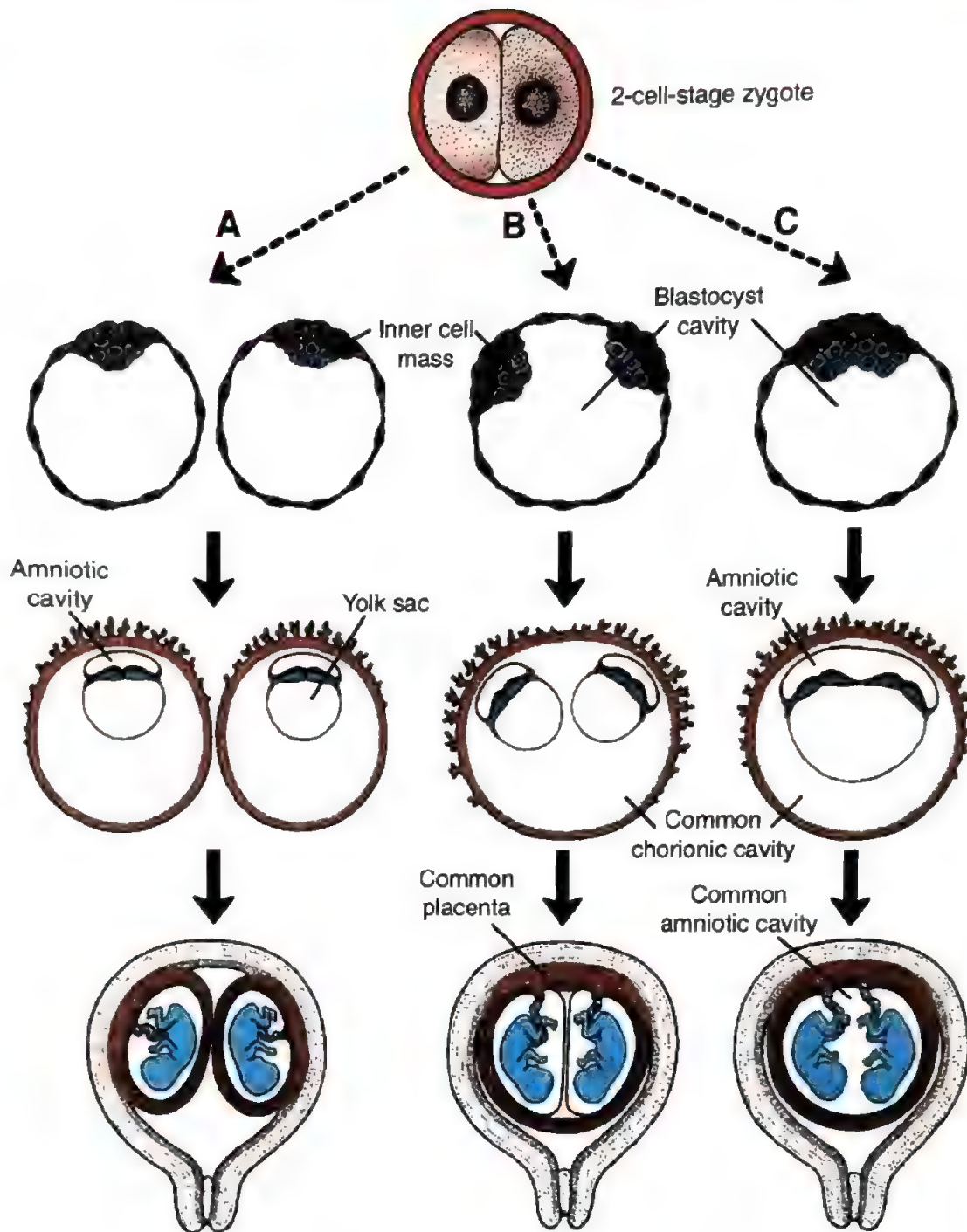
تقریباً ۹۰ درصد دوقلوها، دو تخمی (dizygotic) یا غیرهمسان (fraternal) هستند که میزان وقوع آن با افزایش سن مادر (دو برابر شدن در ۳۵ سالگی مادر) و استفاده از فن‌آوری‌های باروری (ART) افزایش می‌یابد. این دوقلوها از تخمک‌گذاری همزمان دو تخمک و باروری با اسپرم‌های مجزا حاصل می‌شوند. از آنجایی که دو تخم محتویات ژنتیکی کاملاً متفاوتی دارند، شباهت این دوقلوها به هم، شبیه برادران یا خواهران دیگر است. ممکن است این دوقلوها جنسیت مشابه یا متفاوتی داشته باشند. تخم‌ها به طور منفرد در رحم جایگزین می‌شوند و معمولاً هر کدام جفت، کیسه آمنیون و کوریون مخصوص به خود را دارند (شکل ۱۸۸-۸). با این وجود، گاهی اوقات دو جفت به حدی به هم نزدیک می‌شوند که با هم یکی می‌شوند. به طور مشابه، جدار کیسه‌های کوریونی نیز ممکن است نزدیک هم قرار گرفته و با هم ادغام شوند (شکل ۱۸۸-۸). گاهی اوقات دوقلوهای دو تخمی دو نوع سلول قرمز خونی متفاوتی دارند [موزائیسیم اریتروسیت (erythrocyte mosaicism)]. این امر نشان می‌دهد که ادغام‌شدن جفت‌ها باعث تبادل سلول‌های قرمز خون می‌شود.

دوقلوهای تک‌تخمی

نوع دوم دوقلوها که از یک تخمک بارور منفرد به وجود می‌آیند، دوقلوهای تک‌تخمی (monozygotic) یا همسان (identical) هستند. شیوع دوقلوهای تک‌تخمی ۳ تا ۴ مورد در هر ۱۰۰۰ تولد است. این دوقلوها از شکافته‌شدن زیگوت (تخم) در مراحل مختلف تکوین ایجاد می‌شوند. اعتقاد بر این است که اولین شکافت در مرحله دو سلولی اتفاق می‌افتد که در این حالت دو تخم به صورت جداگانه تکوین می‌یابد. بلاستوسیست‌ها به طور جداگانه لانه‌گزینی کرده و هر کدام کیسه کوریونی و جفت خود را دارند (شکل ۱۹۸-۸). با وجود این که طرز قرارگیری و آرایش غشاهای این دوقلوها شبیه دوقلوهای



شکل ۸-۱۸. تکوین دوقلوهای دو تخمی. به طور طبیعی هر رویان، آمنیون، کوریون و جفت مخصوص به خود را دارد (A)، اما گاهی اوقات جفت‌ها با هم ادغام می‌شوند (B). هر رویان معمولاً خون کافی دریافت می‌کند اما گاهی اوقات آناستوموزهای بزرگ خون بیشتری را به یکی از قل‌ها هدایت می‌کند.



شکل ۸-۱۹ ارتباطات محتمل غشاهای جنینی در دوقلوهای تک‌تخمی. A. شکافته‌شدن در مرحله دو سلولی اتفاق می‌افتد و هر رویان، جفت، حفره آمنیونی و حفره کوریونی مخصوص به خود را دارد. B. شکافته‌شدن توده سلولی درونی به دو گروه کاملاً مجزا. دو رویان ایجاد شده یک جفت مشترک و یک کیسه کوریونی مشترک ولی حفرات آمنیونی جدا خواهند داشت. C. شکافته‌شدن توده سلولی درونی در مرحله پایانی تکوین. رویان‌ها جفت، حفره آمنیونی و حفره کوریونی مشترک دارند.

شکافته‌شدن تخم معمولاً در مرحله اولیه بلاستوسیست اتفاق می‌افتد. توده سلولی درونی به دو گروه مجزای سلولی درون یک حفره بلاستوسیستی مشترک تقسیم می‌شود (شکل ۸-۱۹B). دو رویان حاصل یک جفت مشترک و یک حفره

دوتخمی است ولی این دوقلوها را می‌توان از لحاظ شباهت بسیار زیاد گروه‌های خونی، اثر انگشت، جنسیت و شکل ظاهری مثل رنگ مو و چشم در دوقلوهای تک‌تخمی، از یکدیگر افتراق داد.



شکل ۸-۲۰ جنین پاپیروسی. یک جنین بزرگتر است در حالی که جنین دیگر تحلیل رفته و شبیه مومیایی‌ها شده است و به همین دلیل به آن پاپیروس (papyraceus) گفته می‌شود.



شکل ۸-۲۱ دوقلوهای تک‌تخمی با سندرم انتقال خون دوقلو. آناتوموزهای عروقی جفت، جریان خون نامتعادلی را برای جنین‌ها ایجاد کرده است.

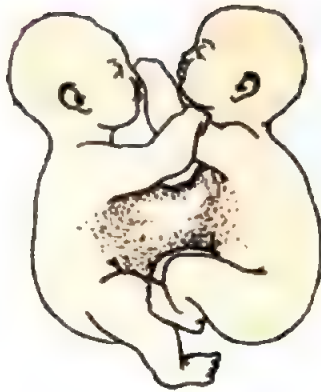
ناهنجاری‌های مربوط به دوقلوها

بارداری‌های دوقلویی بروز بالاتری از مرگ و میر پیش از تولد و نواقص مادرزادی داشته و میزان زایمان زودرس (preterm) در آنها بیشتر است. حدود ۶۰ درصد دوقلوها، زودرس به دنیا می‌آیند و معمولاً در هنگام تولد وزن کمی (LBW) دارند. هر دوی این عوامل خطر ناهنجاری را در دوقلوها بالا می‌برد و میزان مرگ و میر در دوقلوها را تا سه برابر بیشتر از تک‌قلویی افزایش می‌دهد.

میزان بروز دوقلوزایی بیشتر از آن چیزی است که دیده می‌شود. زیرا میزان بارداری دوقلویی بیشتر از تولد دوقلویی است. بسیاری از دوقلوها قبل از تولد می‌میرند و بعضی مطالعات نشان داده‌اند که تنها ۲۹ درصد زنان حامله دوقلو، می‌توانند هر دو نوزاد را به دنیا بیاورند. اصطلاح **قل ناپدید شده (vanishing twin)** به مرگ یکی از جنین‌ها اشاره دارد. این ناپدید شدن که در سه ماهه اول یا اوایل سه ماهه دوم اتفاق می‌افتد، به دلیل جذب شدن یکی از جنین‌ها یا تشکیل شدن جنین پاپیروسی (fetus papyraceus) است (شکل ۸-۲۰).

مشکل دیگر که باعث افزایش مرگ و میر در دوقلوها می‌شود، سندرم انتقال خون قل به قل (twin-twin transfusion syndrome) است که در ۱۵ درصد بارداری‌های تک‌تخمی تک‌کوریونی اتفاق می‌افتد. در این حالت، آناتوموزهای عروقی جفت که در بیشتر جفت‌های تک‌کوریونی به طور متعادلی وجود دارند، شکل می‌گیرند. به طوری که یکی از قل‌ها جریان خون بیشتری را دریافت می‌کند و جریان خون قل دیگر کاهش می‌یابد. در نتیجه یک قل بزرگ‌تر از دیگری می‌شود (شکل ۸-۲۱). پیش‌آگهی این سندرم ضعیف است و در ۵۰ الی ۷۰ درصد موارد مرگ هر دو قل اتفاق می‌افتد.

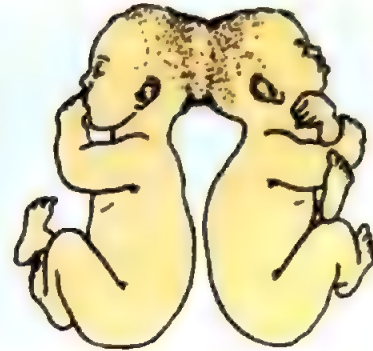
در مراحل بعدی تکوین، جدا شدن نسبی شیار و گره ابتدائی باعث به وجود آمدن دوقلوهای به هم چسبیده (conjoined twins) می‌شود. این دوقلوها براساس ماهیت و میزان اتصال به یکدیگر طبقه‌بندی می‌شوند (شکل‌های ۸-۲۲ و ۸-۲۳). گاهی اوقات دوقلوهای تک‌تخمی تنها با یک پهل پوستی مشترک یا پهل کبدی مشترک به هم چسبیده‌اند. نوع دوقلوهای به هم چسبیده به زمان و وسعت ناهنجاری‌های گره و شیار ابتدائی بستگی دارد. بیان



Thoracopagus



Pygopagus



Craniopagus

شکل ۲۲-۸ دوقلوهای به هم چسبیده از سینه (thoracopagus)، از کفل (pygopagus) و از سر (craniopagus) [pagus] به معنی بسته شده. دوقلوهای به هم چسبیده را فقط زمانی می‌توان جدا کرد که بخش‌های حیاتی مشترک نداشته باشند.



شکل ۲۳-۸ مثال‌هایی از دوقلوهای به هم چسبیده. ۸. دوقلو با دو سر یا دی‌سفالوس (dicephalus). B. دوقلوهای به هم چسبیده از سر (craniopagus) [متصل به هم از ناحیه سر].

Eng) که از شکم به هم چسبیده بودند اشاره کرد که در اواسط قرن هیجدهم برای نمایش دادن به انگلیس و ایالات متحده مسافرت کردند. آنها در نهایت در شمال کالیفرنیا ساکن شدند و به مزرعه‌داری پرداختند و از دو همسر خود

نامناسب ژن‌هایی مثل *GOOSECOID* نیز ممکن است باعث ایجاد دوقلوهای به هم چسبیده شود. بسیاری از دوقلوهای به هم چسبیده زنده می‌مانند، به طوری که از آن موارد می‌توان به زوج‌های معروف چانگ و انگ (Chang)

افراد در آزمون‌های سنجش توانایی‌های خاص و انجام مهارت‌های رقص بهتر از سایر دختران هستند. آنها ۱۵ درصد شانس کمتری در ازدواج دارند و مشکلات باروری منجر به کاهش ۲۵ درصدی توانمندی‌های بارداری در آنها می‌شوند.

صاحب ۲۱ فرزند شدند.

در دوقلوهای دو تخمی که یک برادر و یک خواهر به دنیا می‌آید ممکن است تستوسترون قل مذکر، تکوین قل مؤنث را تحت تأثیر قرار بدهد. بنابراین قل مؤنث فک‌های درشت‌تر و دندان‌های بزرگتر پیدا می‌کند. همچنین این

نکات بالینی

تولد پیش از موعد (زودرس)

عوامل آغازکننده زایمان (labor) شناخته نشده‌اند و ممکن است در اثر عوامل زیر صورت بگیرد: **رهایی از عوامل نگهداری بارداری** (retreat from maintenance of pregnancy) که در آن عوامل حمایت‌کننده حاملگی (مثل هورمون‌ها) قطع می‌شوند و **یا القای فعال** (active induction) ایجاد شده توسط عوامل تحریکی که رحم را مورد هدف قرار می‌دهند. احتمالاً اجزایی از هر دو پدیده در زایمان درگیر هستند. متأسفانه کمبود اطلاعات درباره این عوامل، پیشگیری از تولد پیش از موعد (زودرس) (preterm birth) را محدود کرده است. تولد پیش از موعد (زایمان قبل از ۳۷ هفتگی) یا **نوزادان نارس** (premature

infants) تقریباً ۱۲ درصد تولدها در ایالات متحده هستند و از دلایل اصلی مرگ و میر نوزادان در ایالات متحده می‌باشند. این حالت سهم قابل توجهی در ناتوانی‌ها را نیز دارا می‌باشد. علت این تولدها پارگی زودرس غشاهای (preterm PROM)، شروع زودرس زایمان و یا عوارض حاملگی که در آن موارد نیاز است زایمان زودرس انجام بگیرد، می‌باشد. عوامل خطر تولد زودرس شامل تولد زودرس قبلی، سیاه‌پوست بودن، بارداری‌های چندگانه (چندقلوایی)، عفونت‌ها [مثل بیماری پریودنتال (periodontal disease) و واژینوزیس باکتریایی (bacterial vaginosis)] و BMI (شاخص توده بدن body mass index) کم مادر (لاغر بودن زیاد مادر) می‌باشند.

کوریونی مشترک دارند، اما حفرات آمنیون آنها جدا است (شکل ۱۹B-۸). در موارد نادر، شکافته شدن در مرحله صفحه زایای دولایه‌ای، درست قبل از ظاهر شدن شیار ابتدائی به وجود آمدن اتفاق می‌افتد (شکل ۱۹C-۸). این شکل از شکافته شدن باعث به وجود آمدن دوقلوها با یک جفت، یک کیسه آمنیونی و کیسه کوریونی مشترک خواهد شد. با وجود این که دوقلوها یک جفت مشترک دارند، ولی از خونرسانی متعادلی بهره می‌برند.

موارد سه قلوزایی نادر است (حدوداً ۱ تولد در هر ۷۶۰۰ بارداری). اما تولد چهار قلوها، پنج قلوها و غیره بسیار نادرتر است. در سال‌های اخیر، چندقلوایی در مادرانی که گنادوتروپین‌ها (داروهای باروری) را برای رفع نقص تخمک‌گذاری دریافت می‌کنند، بیشتر شده است.

■ وضع حمل (تولد)

در ۳۴ تا ۳۸ هفته اول بارداری، میومتر رحم به پیام‌های وضع

حمل (parturition) [تولد (birth)] پاسخ نمی‌دهد. اما در طول ۲ تا ۴ هفته آخر حاملگی، این بافت وارد یک مرحله گذر (transitional) جهت آغاز زایمان (labor) می‌شود. در نهایت، این مرحله با ضخیم شدن میومتر در ناحیه فوقانی رحم و نرم و نازک شدن ناحیه تحتانی رحم و گردن رحم خاتمه می‌یابد. زایمان به سه مرحله تقسیم می‌شود: (۱) **افاسمان** (effacement) [نازک و کوتاه شدن] و اتساع گردن رحم (این مرحله وقتی پایان می‌یابد که گردن رحم کاملاً متسع شده است)، (۲) **خروج جنین** و (۳) **خروج جفت و غشاهای جنینی**. **مرحله اول** زایمان با انقباضات رحم ایجاد می‌شود. این انقباضات کیسه آمنیونی را مثل یک گوه به کانال گردن رحم می‌فشارد و یا اگر غشاهای پاره شوند، فشار با بخش نمایان جنین (معمولاً سر) اعمال می‌گردد. **مرحله دوم** نیز با انقباضات رحم همراه است اما مهم‌ترین نیرو، با فشار داخل شکمی افزایش یافته (در اثر انقباض عضلات شکم) ایجاد می‌گردد. **مرحله سوم** نیازمند انقباضات رحم است، به طوری که فشار داخل شکمی

افزایش یافته، به آن کمک می‌کند.

با منقبض شدن رحم، بخش فوقانی رحم جمع و لومن آن کوچک و کوچک‌تر می‌گردد، در حالی که بخش تحتانی رحم باز می‌شود و به این ترتیب به نیروی وارده جهت می‌دهد. انقباضات معمولاً با فواصل حدود ۱۰ دقیقه شروع می‌شوند. در مرحله دوم زایمان (labor)، ممکن است فاصله بین انقباضات به کمتر از یک دقیقه و مدت آنها به ۳۰ تا ۹۰ ثانیه برسد. وقوع ضربان‌دار انقباضات برای زنده ماندن جنین الزامی است، زیرا این نیروها توان کافی برای قطع جریان خون رحمی - جفتی به جنین را دارند.

خلاصه

دوره جنینی از هفته نهم حاملگی تا زمان تولد ادامه دارد و با رشد سریع بدن و بلوغ دستگاه‌های بدن مشخص می‌شود. رشد طولی به خصوص در ماه‌های سوم، چهارم و پنجم بارزتر است (تقریباً ۵ سانتی‌متر در ماه)، در حالی که افزایش وزن بیشتر در طول دو ماه آخر بارداری اتفاق می‌افتد (تقریباً ۷۰۰ گرم در ماه) (جدول ۱-۸). وزن اکثر نوزادان در هنگام تولد بین ۲۷۰۰ الی ۴۰۰۰ گرم (۹lb-۶) است. به وزن کمتر از ۲۵۰۰ گرم (5lb) 8 oz، **وزن کم در هنگام تولد** (low birth weight) و به وزن کمتر از ۱۵۰۰ گرم (3lb 5 oz)، **وزن بسیار کم در هنگام تولد** (very low birth weight) گفته می‌شود. IUGR به نوزادانی اطلاق می‌شود که به رشد تعیین شده ژنتیکی خود نمی‌رسند و به طور پاتولوژیک کوچک هستند. این گروه متفاوت از نوزادانی هستند که سالم بوده و وزن آنها زیر صدک دهم سن بارداری بوده و در گروه SGA طبقه‌بندی می‌شوند.

یک تغییر مهم آهسته شدن نسبی رشد سر است. در ماه سوم سر حدود نیمی از CRL است. در ماه پنجم، اندازه سر حدود یک سوم CHL و در زمان تولد یک چهارم CHL است (شکل ۲-۸).

در طول ماه پنجم، حرکات جنین به طور واضح توسط مادر قابل تشخیص بوده و جنین با موهای کوچک نازک پوشیده شده است.

جنین متولد شده در ماه ششم یا ابتدای ماه هفتم به سختی زنده می‌ماند (عمدتاً به دلیل عدم تمایز و تکوین مناسب دستگاه‌های عصبی مرکزی و تنفسی).

به طور کلی، طول دوران بارداری برای یک جنین ۲۸۰

روز یا ۴۰ هفته بعد از آخرین قاعدگی و یا به طور دقیق‌تر، ۲۶۶ روز یا ۳۸ هفته بعد از لقاح است.

جفت حاوی دو جزء است: (۱) بخش جنینی مشتق از کوریون فروندوزوم یا کوریون پرزدار و (۲) بخش مادری مشتق شده از دسیدوای قاعده‌ای. فضای بین صفحات کوریونی و دسیدوایی با دریاچه‌های بین پرزی از خون مادری پر شده است. درخت‌های پرزی (بافت جنینی) درون دریاچه‌های خون مادری رشد کرده و در آنها غوطه‌ور هستند. جریان خون جنینی همیشه توسط (۱) یک غشای سین‌سیشیال (از مشتقات کوریون) و (۲) سلول‌های اندوتلیوم مویرگ‌های جنینی، از جریان خون مادری جدا می‌شوند. از این رو جفت انسان از نوع هموکوریال است.

دریاچه‌های بین پرزی جفت کاملاً رشد یافته، حاوی تقریباً ۱۵۰ میلی‌لیتر از خون مادری هستند. این خون ۳ تا ۴ بار در دقیقه تعویض می‌شود. مساحت ناحیه پرزدار، ۴ تا ۱۴ متر مربع است و تبادل بین مادر و کودک را تسهیل می‌کند.

اعمال اصلی جفت شامل (۱) تبادل گازها، (۲) تبادل مواد غذایی و الکترولیت‌ها، (۳) انتقال آنتی‌بادی‌های مادری که باعث ایجاد ایمنی غیرفعال جنین می‌شود، (۴) تولید هورمون‌هایی مثل پروژسترون، استرادیول و استروژن (علاوه بر این، hCG و سوماتوماتروپین را نیز تولید می‌کند) و (۵) سمیت‌زدایی از بعضی از داروها هستند.

آمניون یک کیسه بزرگ حاوی مایع آمنیون است که جنین توسط طناب نافی خود در آن معلق می‌باشد. مایع آمنیون (۱) به عنوان ضربه‌گیر عمل می‌کند، (۲) امکان حرکات جنین را فراهم می‌سازد و (۳) مانع چسبیدن رویان به بافت‌های اطراف می‌شود. جنین مایع آمنیون را می‌بلعد. سپس مایع از طریق لوله گوارش جذب و توسط جفت پاکسازی می‌شود. جنین ادرار را که عمدتاً آب است به مایع آمنیون اضافه می‌کند. مقدار زیاد مایع آمنیون (هیدرآمنیوس) با آنسفالو و آترزی مروی همراه است. در حالی که مقادیر ناکافی (اولیگوهایدرآمنیوس) آن با آترزی کلیه مرتبط است.

طناب نافی که توسط آمنیون احاطه شده است حاوی (۱) دو شریان نافی، (۲) یک ورید نافی و (۳) ژله وارتون که به عنوان یک بالشتک محافظتی برای عروق عمل می‌کند، است. غشاهای جنینی در دوقلوها براساس مبدأ و زمان شکل‌گیری آنها تغییر می‌کند. دوسوم دوقلوها دو تخمی یا غیرهمسان هستند؛ این دوقلوها دو آمنیون، دو کوریون و

پرسش‌ها

۱. اولتراسوند در ماه هفتم بارداری، فضای بسیار بزرگی (تجمع مایع) در حفره آمنیونی نشان می‌دهد. این وضعیت چه نام دارد و دلایل آن چیست؟
۲. در اواخر بارداری، خانمی متوجه شد که احتمالاً در طول هفته سوم بارداری، در محیط کار خود در معرض تولوئن (toluene) قرار گرفته است. اما او به همکارانش گفت که از آنجایی که جفت جنین را از عوامل سمی محافظت می‌کند (با عمل کردن به شکل یک سد)، بنابراین نگران جنین خود نیست. آیا او درست می‌گوید؟

دوجفت که گاهی اوقات با هم یکی شده‌اند، دارند. دوقلوهای تک‌تخمی معمولاً دو آمنیون، یک کوریون و یک جفت دارند. در دوقلوهای به هم چسبیده (که در آنها جنین‌ها کاملاً از هم جدا نشده‌اند)، یک آمنیون، یک کوریون و یک جفت وجود دارد. پیام‌های شروع کننده وضع حمل (تولد) مشخص نیستند، اما مقدمات زایمان معمولاً بین هفته‌های ۳۴ تا ۳۸ آغاز می‌شود. خود زایمان شامل سه مرحله است: (۱) افاسمان و اتساع گردن رحم، (۲) خروج جنین و (۳) خروج جفت و غشاهای جنینی.

نواقص مادرزادی و تشخیص پیش از تولد



■ نواقص مادرزادی

۱۵ درصد نوزادان اتفاق می‌افتند. این موارد غیرطبیعی ساختاری، مثل میکروتیا (microtia) [گوش‌های کوچک]، نقاط پیگمانته (رنگدانه‌دار) و شکاف‌های پلکی (palpebral fissures) کوتاه تهدیدکننده سلامت نیستند، اما در بعضی موارد با نواقص بزرگ همراه هستند. برای مثال نوزادان مبتلا به یک ناهنجاری کوچک، ۳ درصد شانس داشتن یک اختلال بزرگ را دارند؛ نوزادان با دو ناهنجاری کوچک ۱۰ درصد و با سه ناهنجاری کوچک یا بیشتر ۲۰ درصد احتمال ابتلا به یک اختلال بزرگ را دارند. بنابراین ناهنجاری‌های کوچک به عنوان سر نخ برای تشخیص نواقص پایه‌ای جدی‌تر محسوب می‌شوند. به عنوان مثال، معایب گوش‌ها به راحتی قابل تشخیص هستند و تقریباً در همه کودکان با اختلالات سندرمی دیده می‌شوند.

انواع ناهنجاری‌ها

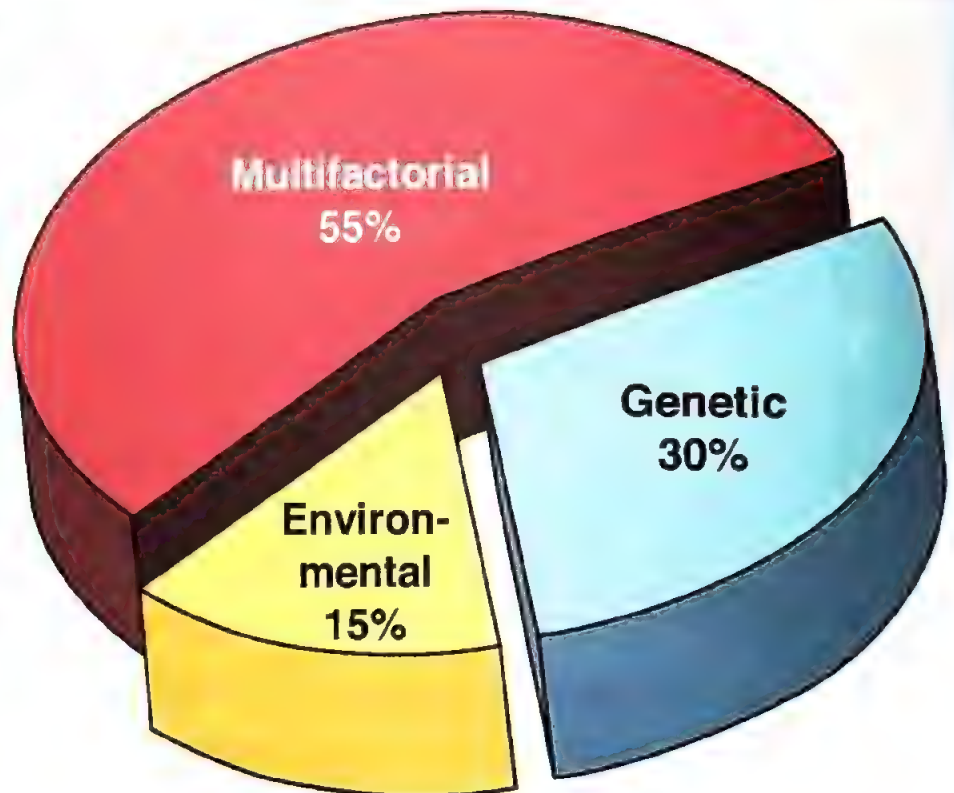
اختلالات (malformations) در طی شکل‌گیری ساختارها (مثلاً در حین دوره ارگان‌زایی که از آغاز هفته سوم تا انتهای هفته هشتم بارداری طول می‌کشد [شکل ۲-۹]) اتفاق می‌افتند. این اختلالات ممکن است در عدم حضور کامل یا جزئی یک ساختار یا در تغییرات شکل‌گیری طبیعی آن اتفاق بیفتند. اختلالات در اثر عوامل محیطی و/یا ژنتیکی که به طور مستقل یا همراه با هم عمل می‌کنند، ایجاد می‌شوند. تصور بر این است که آسیب‌های تراتوژنیک قبل از هفته سوم، از قانون همه یا هیچ پیروی می‌کند؛ یا رویان مرده و سقط می‌شود و یا رشد آن آهسته شده ولی سلامتی آن بازیافت شده و آسیبی ایجاد نمی‌شود. هر چند که این مطلب در مورد بسیاری از عوامل آسیب‌رسان تکوین طبیعی صحیح است ولی مهم است به خاطر داشته باشیم که تشکیل محورهای بدن در اواخر هفته اول در

نقص مادرزادی (birth defect)، اختلال مادرزادی (congenital malformation) و ناهنجاری مادرزادی (congenital anomaly) اصطلاحات مترادفی هستند که برای توصیف بیماری‌های ساختاری، رفتاری، عملکردی و متابولیک موجود در هنگام تولد به کار می‌روند. واژه‌های مورد استفاده برای توصیف مطالعه این بیماری‌ها، تراتولوژی (teratology) [در یونانی تراٹوس (teratos) یعنی هیولا] و دیس‌مورفولوژی (dysmorphology) است. ناهنجاری‌های ساختاری بزرگ تقریباً در ۳ درصد از نوزادان زنده متولد شده دیده می‌شود. نواقص مادرزادی علت اصلی (تقریباً ۲۵ درصد) مرگ و میر نوزادان است. این موارد پنجمین علت از دست دادن سال‌های زندگی بالقوه قبل از ۶۵ سالگی هستند و سهم بزرگی را در ناتوانی‌ها دارند. بروز این ناهنجاری‌ها در نژادهای گوناگون تفاوتی ندارد، به طوری که میزان مرگ و میر ایجاد شده در اثر نواقص مادرزادی در آسیایی‌ها، آفریقایی آمریکایی‌ها، آمریکایی‌های لاتین، سفیدها و بومیان آمریکا یکسان است.

دلایل ایجاد کننده نقایص مادرزادی به سه دسته تقسیم می‌شوند: نقایصی که به علت عوامل محیطی ایجاد می‌شوند (۱۵ درصد)؛ نقایص ایجاد شده توسط عوامل ژنتیکی (۳۰ درصد) و نقایصی که از برهم‌کنش عوامل محیطی و میزان آسیب‌پذیری ژنتیکی یک فرد به وجود می‌آید. اکثر نقایص مادرزادی ایجاد شده در این دسته قرار می‌گیرند (۵۵ درصد) و جزئیات منشأ بسیاری از این ناهنجاری‌های مادرزادی، هنوز مشخص نشده است (شکل ۱-۹).

ناهنجاری‌های کوچک (minor anomalies) تقریباً در

شکل ۹-۱ این نمودار میزان دخالت عوامل مختلف در ایجاد نقایص مادرزادی را نشان می‌دهد. حدود ۱۵ درصد نقایص فقط به دلایل محیطی، مثل داروها، آلاینده‌های محیطی، بیماری‌های عفونی و بیماری‌های مادری (مثل دیابت، فنیل کتونوری، چاقی و غیره)، ۳۰ درصد نقایص فقط به دلایل ژنتیکی مثل ناهنجاری‌های کروموزومی و جهش‌های تک‌ژنی و ۵۵ درصد نقایص مادرزادی چندعاملی بوده و در اثر برهم‌کنش عوامل تراتوژن (محیطی) و ژنی ایجاد می‌شوند. البته گروه سوم (دلایل چند عاملی) شامل نقایص مادرزادی با علل نامعلوم نیز می‌باشد.



قطع‌شدگی‌ها می‌شوند (شکل ۳-۹).

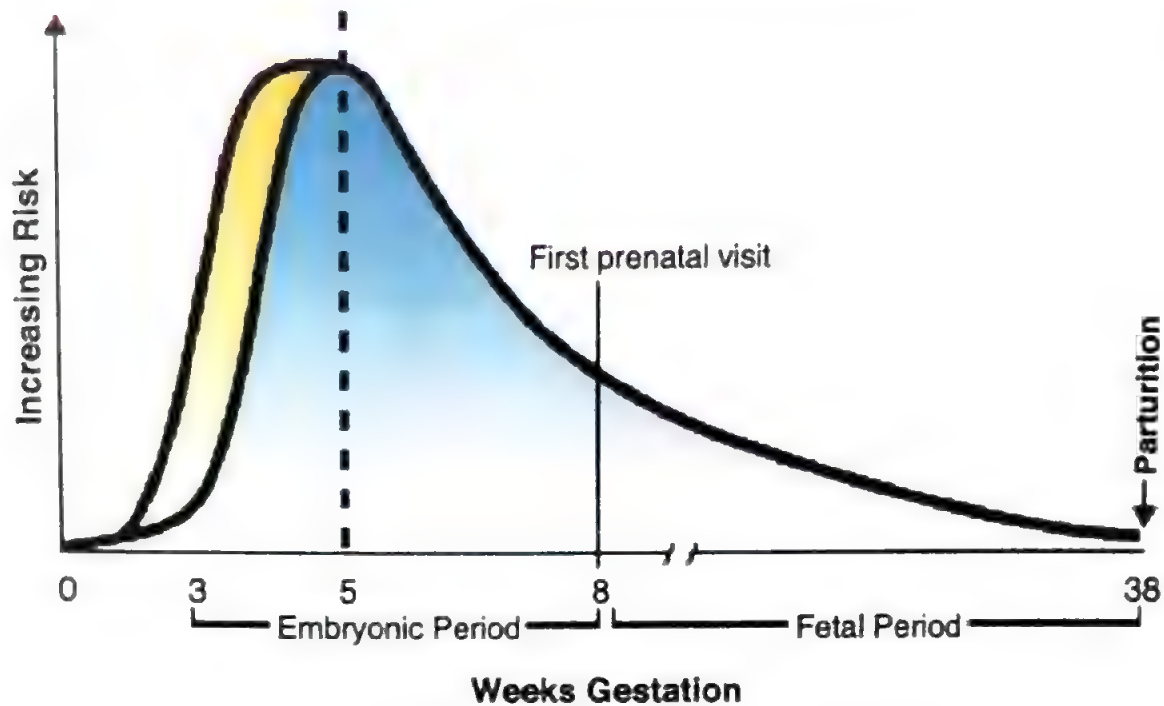
بدشکلی‌ها (deformations) به دلیل عوامل مکانیکی به وجود می‌آیند که شکل بخشی از جنین را در مدت زمان طولانی تغییر می‌دهد. برای مثال، پا چنبری (clubfoot) به دلیل تحت فشار قرار گرفتن در حفره آمنیون به وجود می‌آید (شکل ۴-۹). بدشکلی‌ها اغلب دستگاه عضلانی - اسکلتی را درگیر می‌کنند و ممکن است بعد از تولد برگشت‌پذیر باشند.

سندرم (syndrome) گروهی از ناهنجاری‌ها است که با هم رخ می‌دهند و علت مشترک خاصی دارند. این اصطلاح نشان می‌دهد که تشخیص همه ناهنجاری‌ها داده شده و خطر اتفاق مجدد آن نیز معلوم شده است. برعکس، **همراهی (association)** ظهور غیراتفاقی دو یا سه نقص است که بیشتر با هم اتفاق می‌افتند تا به صورت تکی. دلیل همراهی مشخص نشده است. همراهی VACTERL (ناهنجاری‌های مهره‌ای، آترزی مقعدی، نقایص قلبی، فیستول نایی - مروی، ناهنجاری کلیوی و نقایص اندامی) مثالی از این مورد است. با وجود این که در همراهی‌ها تشخیص همه ناهنجاری‌ها ممکن نیست، اما به دلیل اینکه وجود یک جزء یا بیشتر جست و جوی سایر اعضای گروه را به دنبال دارد، مهم هستند.

مرحله بلاستوسیست اتفاق می‌افتد (فصل ۳ را ببینید) و انواع متنوعی از نقایص مادرزادی می‌توانند در اثر اختلال در پیام‌رسانی سلولی در طی اختصاصی‌شدن و تعیین محورهای سری - دمی و چپ - راست ایجاد شوند (فصل ۵ و فصل ۱۳ را ببینید). بنابراین دوره بحرانی برای ایجاد شدن اکثر نقایص مادرزادی ساختاری از زمان لقاح تا هفته هشتم بارداری است (شکل ۲-۹). از هفته هشتم تا زمان تولد نیز، نقایص ساختاری معمولاً به دنبال عوامل آسیب‌رسان سمی به وجود نمی‌آیند، زیرا دستگاه‌ها و ارگان‌ها تشکیل شده‌اند و از این دوره بحرانی عبور کرده‌اند. البته تمایز ارگان‌ها به ویژه مغز، همچنان در کل این دوره حساس باقی مانده و ممکن است تحت تأثیر عوامل آسیب‌رسان باشد. بنابراین هیچ زمانی در بارداری کاملاً از عوامل تراتوژن و آسیب‌رسان در امان نیست (شکل ۲-۹).

قطع‌شدگی‌ها (disruptions) منجر به تغییرات مورفولوژیک ساختارهای شکل گرفته می‌شود و به دلیل روندهای مخرب به وجود می‌آیند. حوادث عروقی منجر شده به نقایص عرضی اندام‌ها (transverse limb defects) و نواقص ایجاد شده توسط نوارهای آمنیونی (aminotic bands) مثال‌هایی از عوامل مخرب هستند که باعث ایجاد

Risk of Birth Defects Being Induced

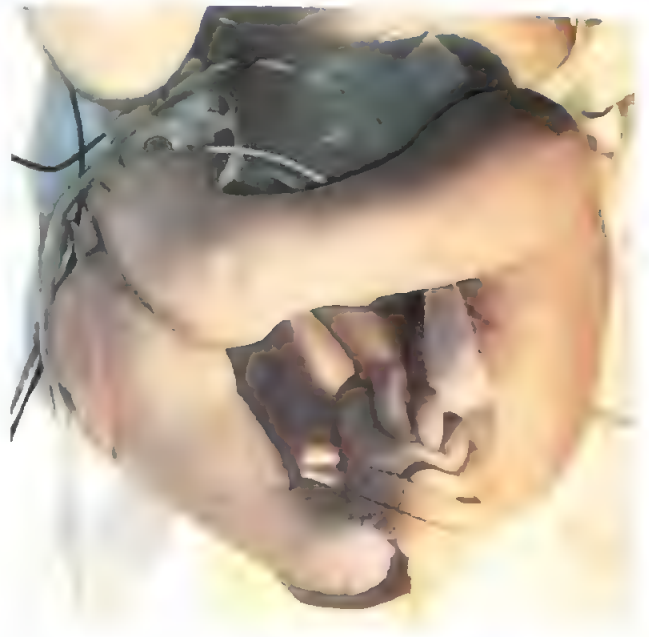


شکل ۲-۹ این نمودار زمان‌های بارداری را در مقابل خطر القای نواقص مادرزادی نشان می‌دهد. بسیاری از ناهنجاری‌ها در دوره رویانی (دوره ارگان‌زایی) در طول هفته‌های سوم تا هشتم (ناحیه آبی) القاء می‌شوند. با این حال، رویان‌ها در ۲ هفته اول یعنی زمانی که محورهای سری-دمی و چپ-راست ایجاد می‌شوند نیز حساس و آسیب‌پذیر هستند. به طوری که هرگونه نقص مادرزادی می‌تواند در این زمان (ناحیه زرد) ایجاد شود. دوره جنینی در پایان هفته هشتم شروع می‌شود و تا زمان زایمان ادامه دارد. در طول این زمان، خطر نواقص ساختاری اصلی کاهش می‌یابد اما دستگاه‌ها و ارگان‌ها ممکن است همچنان تحت تأثیر قرار بگیرند. برای مثال، مغز در طول دوره جنینی به تمایز ادامه می‌دهد به طوری که قرار گرفتن در معرض سموم می‌تواند ناتوانی در یادگیری یا ناتوانی ذهنی ایجاد کند. از آنجایی که اکثر نقایص مادرزادی قبل از هفته هشتم ایجاد می‌شوند، بنابراین بهتر است استراتژی‌های پیشگیری از این اختلالات قبل از تصمیم به بارداری اتخاذ شوند. متأسفانه خیلی از خانم‌ها تا هفته هشتم جهت معاینه اولیه اقدام نمی‌کنند و زمان مناسب جهت پیشگیری از اختلالات مادرزادی را از دست می‌دهند.



شکل ۳-۹ نقایص ایجاد شده توسط نوارهای آمنیوتیک مثال قطع‌شدگی‌ها هستند. ۱. شکاف لب. ۲. قطع‌شدگی انگشت شست پا. ۳. قطع‌شدگی‌های انگشتان. ممکن است نوارهای آمیون بلعیده شوند و یا دور ساختارهای مختلف پیچند و باعث قطع‌شدگی‌های مختلف شوند. منشأ نوارهای آمیون نامشخص است.

قرارگیری غیرطبیعی اندام‌های تحتانی و پا چنبری
مثال‌هایی از بدشکلی‌ها هستند. احتمالاً این نقایص حاصل
الیهیدرامنیوس (مایع آمنیون بسیار کم) هستند.



شکل ۵ ۹ B. مثال‌هایی از فوکوملیا، نواقص اندامی با از دست دادن استخوان‌های بلند اندام‌ها مشخص می‌شود. این نواقص در اثر مصرف
داروی تالیدومید ایجاد شده‌اند.

تراتوژن	ناهنجاری های مادرزادی
عوامل عفونی	
ویروس سرخجه	کاتاراکت (آب مروارید)، گلوکوما، نواقص قلبی، کری، ناهنجاری های دندانی
سیتومگالوویروس	میکروسفالی، آسیب های بینایی، ناتوانی ذهنی، مرگ جنین
ویروس هرپس سیمپلکس	میکروفتالمی، میکروسفالی، دیس پلازی شبکیه
ویروس واریسلا	اسکارهای پوستی، هیپوپلازی اندام ها، ناتوانی ذهنی، آتروفی عضلانی
توکسوپلاسموز	هیدروسفالوس، کلسیفیکاسیون مغزی، میکروفتالمی
سیفلیس	ناتوانی ذهنی، کری
عوامل فیزیکی	
اشعه های X	میکروسفالی، اسپینا بیفیدا، شکاف کام، نواقص اندام ها
هیپرترمی	آنسفال، اسپینا بیفیدا، ناتوانی ذهنی
عوامل شیمیایی	
تالیدومید	نواقص اندام ها، ناهنجاری های قلبی
آمینوپترین	آنسفال، هیدروسفال، شکاف لب و کام
دی فنیل هیدانتوئین	سندرم هیدانتوئین جنینی: نواقص صورت، ناتوانی ذهنی
(فنی توئین)	
والپروئیک اسید	نواقص لوله عصبی، ناهنجاری های قلبی، جمجمه ای - صورتی و اندام ها
تری متادیون	شکاف کام، نواقص قلبی، ناهنجاری های ادراری - تناسلی و اسکلتی
توپاماکس (توپیرامات)	شکاف لب و/یا شکاف کام
لیتیوم	ناهنجاری های قلبی
مهارکننده های جذب مجدد	ناهنجاری های قلبی، نقایص لوله عصبی، آترزی مقعدی، شکاف های صورت و بسیاری از نواقص دیگر
انتخابی سروتونین (SSRIs)	
اندانسترون (زوفران)	شکاف های صورتی، نقایص قلبی
شبه اقیون ها (اپیوئیدها)	نقایص لوله عصبی، نقایص قلبی، گاستروشیزی
مثل کدئین، هیدروکدون، اکسی کدون	
آمفتامین	شکاف لب و کام، نواقص قلبی
وارفارین	ناهنجاری های اسکلتی (هیپوپلازی بینی، اپی فیزهای منقوط (stippled epiphyses) [اپی فیز با مراکز استخوان سازی متعدد])
مهارکننده های ACE	عقب ماندگی رشد، مرگ جنین
مایکوفنولات موفتیل	شکاف کام و لب، میکروسفالی، نواقص قلبی، میکروتیا
الکل	سندرم الکل جنینی (FAS)، شکاف های پلکی کوتاه، هیپوپلازی ماگزایلا، نواقص قلبی، ناتوانی ذهنی
ایزوترتینوئین (ویتامین A)	امبریوباتی ایزوترتینوئین: گوش های کوچک با شکل ناهنجار، هیپوپلازی مندیبولار، شکاف کام، نواقص قلبی
حلال های صنعتی	سقط خودبخودی، تولد زود هنگام (زودرس)، وزن کم هنگام تولد، نقایص جمجمه ای - صورتی و لوله عصبی
جیوه معدنی	علائم نورولوژیک شبیه به علائم نورولوژیک در فلج مغزی
سرب	عقب ماندگی رشد، بیماری های نورولوژیک

جدول ۹-۱ (ادامه). تراتوژن‌های مربوط به ناهنجاری‌های شکلی انسان

تراتوژن	ناهنجاری‌های مادرزادی
هورمون‌ها	
داروهای آندروژنی	عضلانی شدن ارگان‌های تناسلی جنس مؤنث: لایب‌های ادغام شده، هیپرتروفی کلیتوریس (اتی‌استرون، نوراتی‌استرون)
DES	ناهنجاری‌های رحم و لوله‌های رحم و قسمت فوقانی واژن، سرطان واژن، ناهنجاری‌های بیضه‌ها
دیابت مادری	ناهنجاری‌های متنوع؛ نواقص قلبی و لوله عصبی شایع‌ترین‌ها هستند
چاقی مادر	نواقص قلبی، امفالوسل، نواقص لوله عصبی

ACE: آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین. FAS: سندرم جنین الکلی. DES: دی‌اتیل استیل‌بسترول

عوامل محیطی

تا اوایل دهه ۱۹۴۰، فرض بر این بود که نواقص مادرزادی عمدتاً به دلیل عوامل ارثی ایجاد می‌شوند. با کشف N. Gregg که اظهاری می‌داشت سرخچه (rubella) [سرخک آلمانی (German measles)] که مادر را در حین بارداری مبتلا کرده و باعث ناهنجاری رویان می‌شود، ناگهان معلوم شد که ممکن است اختلالات مادرزادی در انسان‌ها در اثر عوامل محیطی ایجاد شوند. مشاهدات W. Lenz در سال ۱۹۶۱، نواقص اندامی را به تالیدومید (thalidomide) [داروی آرام‌بخش] مرتبط کرد و مشخص ساخت که داروها نیز می‌توانند از جفت عبور کرده و نواقص مادرزادی را ایجاد کنند (شکل ۵-۹). از آن زمان، عوامل بسیاری تحت عنوان **تراتوژن‌ها** [(teratogens) عوامل ایجادکننده نواقص مادرزادی] شناخته شده‌اند (جدول ۹-۱).

اصول تراتولوژی

عواملی که ظرفیت یک پدیده را برای ایجاد نواقص مادرزادی معین می‌کنند، مشخص شده‌اند و تحت عنوان **اصول تراتولوژی** نامیده می‌شوند. این اصول شامل موارد زیر است:

۱. آسیب‌پذیری در برابر تراتوژن به ژنوتیپ محصول بارداری و چگونگی برهم‌کنش این محتوای ژنتیکی با محیط بستگی دارد. رفتار ژنوم مادری نیز در برابر متابولیسم دارو، مقاومت در برابر عفونت و سایر فرآیندهای بیوشیمیایی و مولکولی که محصول بارداری را تحت تأثیر قرار می‌دهند، مهم است.

۲. آسیب‌پذیری در برابر تراتوژن‌ها با مرحله تکوینی که جنین در معرض عوامل آسیب‌رسان قرار می‌گیرد، تغییر می‌کند. حساس‌ترین دوره برای القای نواقص

مادرزادی، هفته‌های سوم تا هشتم بارداری (دوره رویان‌زایی یا ارگان‌زایی) است. هر دستگاه ارگانی می‌تواند یک یا چند مرحله مستعد ابتلا به ناهنجاری داشته باشد. برای مثال، شکاف کام می‌تواند در مرحله بلاستوسیت (روز ۶)، در طی گاسترولاسیون (روز ۱۴)، در اوایل مرحله جوانه اندامی (هفته پنجم) و یا زمانی که طاقچه‌های کامی شکل می‌گیرند (هفته هفتم)، ایجاد شود. همچنین، مهم است به خاطر داشت که همه نقایص، در طی هفته‌های سوم تا هشتم القا نمی‌شوند. تقریباً همه انواع نقایص می‌توانند در طی دوره تشکیل محورهای بدن که در اولین هفته تکوین آغاز می‌گردد، ایجاد شوند. البته سایر نقایص نیز می‌توانند پس از هفته هشتم تکوین، به ویژه نقایصی که مغز را تحت تأثیر قرار داده و منجر به ناتوانی‌های یادگیری و حرکتی می‌شوند، به وجود آیند (شکل ۲-۹). هیچ مرحله‌ای از تکوین کاملاً بی‌خطر نیست.

۳. تظاهرات تکامل ناهنجار به دوز (میزان) و مدت زمانی که جنین در معرض تراتوژن (عامل آسیب‌رسان) قرار می‌گیرد، بستگی دارد.

۴. تراتوژن‌ها به وسیله روش‌های خاصی (مکانیسم‌هایی) بر روی سلول‌ها و بافت‌های در حال تکوین عمل می‌کنند تا رویان‌زایی غیرطبیعی (پاتوژنزیس) را آغاز کنند. ممکن است مکانیسم‌ها باعث مهار یک روند بیوشیمیایی یا مولکولی خاص شوند. پاتوژنزیس نیز ممکن است باعث مرگ سلولی، تکثیر سلولی کاهش یافته و یا سایر پدیده‌های سلولی شود.

۵. تظاهرات تکوین غیرطبیعی شامل مرگ، ناهنجاری، عقب‌ماندگی رشد و بیماری‌های عملکردی است.

عوامل عفونی

عوامل عفونی که باعث نواقص مادرزادی می‌شوند (جدول ۹-۱)، شامل تعدادی از ویروس‌ها هستند. نواقص مادرزادی ناشی از سرخجه (سرخک آلمانی) که در طی دوران بارداری رخ می‌دهد (سندرم سرخجه مادرزادی)، در گذشته مشکل بزرگی بود اما تولید واکسن، به طور قابل ملاحظه‌ای بروز نواقص مادرزادی ناشی از این عامل را کاهش داده است.

سیتومگالوویروس (cytomegalovirus) یک تهدید جدی است. اغلب مادر علامتی ندارد اما اثرات آن بر روی جنین می‌تواند مخرب باشد. این نوع عفونت می‌تواند مشکلات جدی در هنگام تولد ایجاد کند و گاهی منجر به مرگ شود. از سویی دیگر برخی نوزادان در هنگام تولد بدون علامت هستند و بعداً برخی از ناهنجاری‌ها مثل کری، آسیب‌های بینایی و ناتوانی ذهنی ظاهر می‌شوند.

ویروس هرپس سیمپلکس (herpes simplex) و **ویروس واریسلا (varicella)** می‌توانند نواقص مادرزادی ایجاد کنند. ناهنجاری‌های القاء شده توسط هرپس نادر هستند و معمولاً عفونت در هنگام تولد نوزاد منتقل شده و باعث بیماری‌های جدی و گاهی اوقات مرگ می‌شود. عفونت داخل رحمی با واریسلا، منجر به ایجاد زخم‌های پوستی، هیپوپلازی اندام‌ها، نواقص چشم‌ها و دستگاه عصبی مرکزی می‌گردد. ایجاد شدن نواقص مادرزادی به دلیل عفونت پیش از تولد با ویروس واریسلا شایع نیست و بستگی به زمان ابتلا به عفونت دارد. احتمال وجود ناهنجاری در نوزادانی که مادر آنها قبل از هفته ۱۳ بارداری دچار عفونت شده است، ۰/۴ درصد و در نوزادانی که مادر آنها در هفته‌های ۱۳ تا ۲۰ بارداری عفونی شده‌اند، ۲ درصد است.

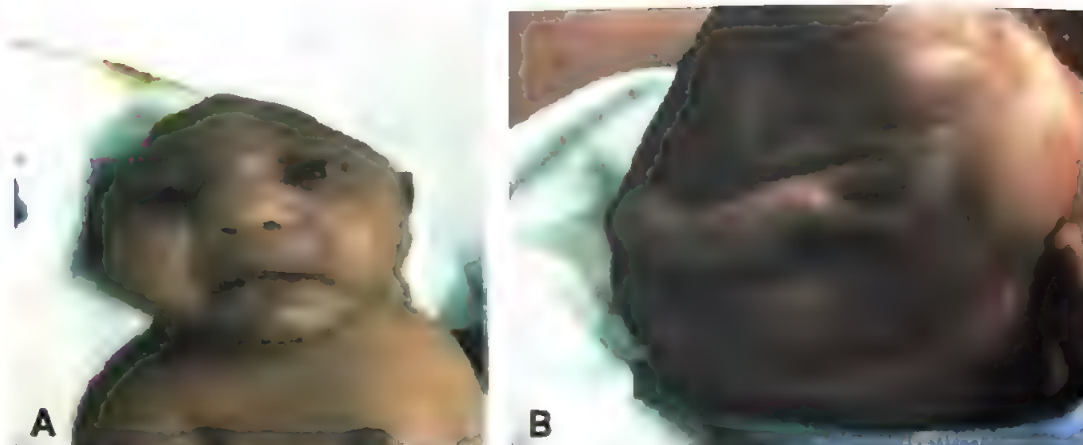
ویروس زیکا (zika virus) باعث ایجاد سندرم زیکای مادرزادی (congenital zika syndrome: CZS) در پی انتقال ویروس زیکا از مادر مبتلا به کودک متولد شده می‌شود. با اینکه عفونت‌های اواخر سه ماهه اول (هفته‌های ۷ تا ۱۲) بیشترین احتمال آسیب به جنین را دارند، ولی عفونت‌ها تا ۱۸ هفتگی نیز باعث ایجاد ناهنجاری می‌شوند. تقریباً ۳۰ درصد بارداری‌هایی که مادر دارای تست مثبت برای ویروس هستند، به شدت مبتلا هستند. عفونت اساساً توسط پشه‌ها انتقال می‌یابند ولی گزارشاتی مبنی بر انتقال از طریق ارتباط جنسی نیز وجود دارد. عفونت زیکا می‌تواند باعث ایجاد الگوی منحصر به فردی از نقایص مادرزادی در کودکان مبتلا شود که عبارتند از: (۱)

میکروسفالی شدید همراه با درزهای جمجمه‌ای دارای همپوشانی با هم (روی هم لغزیده‌اند)، پوست اسکالپ اضافی و استخوان اکسیپیتال برآمده (شکل ۶-۹)؛ (۲) نازک شدن قشر مغز همراه با شکنج‌های غیرطبیعی و کلسیفیکاسیون‌های زیرقشری؛ (۳) میکروفتالمی و کولوبوما (coloboma)؛ (۴) انقباض مفاصل (آرتروکریپزیس)؛ و (۵) پیامدهای نورولوژیک شامل نقایص حرکتی و شناختی. هدف‌های سلولی ویروس زیکا، سلول‌های پیش‌ساز عصبی هستند. در پی عفونت، سرعت تکثیر این سلول‌ها کاهش یافته و نکرور سلولی افزایش می‌یابد.

ویروس زیکا برای اولین بار در سال ۱۹۴۷ در جنگل زیکا در اوگاندا کشف شد. ولی تا سال ۲۰۰۷ شواهد زیادی در مورد تأثیر آن بر روی انسان ثبت نشده بود تا اینکه تعداد زیادی از موارد بیماری تب‌زای خفیف (mild febrile illness) در بین مردم ساکن جزایر اقیانوس آرام جنوبی مشاهده شد که توسط این ویروس به وجود آمده بود. این شیوع و همه‌گیری در سال ۲۰۱۳ تا ۲۰۱۶ در تعداد زیادی از جزایر همان منطقه نیز دیده شد که این بار، برخی افراد مبتلا، دچار سندرم Guillain-Barré شدند. در سال ۲۰۱۵، ویروس به قاره آمریکا انتقال یافت به طوری که به برزیل و سپس به جنوب ایالات متحده رسید. وقتی که ویروس به برزیل رسید، تعداد زیادی نوزادان مبتلا به میکروسفالی به دنیا آمدند و ارتباطی بین عفونت مادر با زیکا و این نقص مادرزادی منحصر به فرد به وجود آمد. مطالعات گذشته‌نگر نشان دادند که مواردی از میکروسفالی در برخی از جزایر اقیانوس آرام جنوبی نیز وجود داشت.

سایر عفونت‌های ویروسی و هیپرترمی

ناهنجاری‌ها به طور واضح متعاقب عفونت مادر با سرخک (measles)، اوریون (mumps)، هپاتیت (hepatitis)، پولیومیلیت (poliomyelitis)، اکوویروس (echovirus)، کوکساکسی ویروس (coxsackie virus) و آنفلوانزا (influenza)، ایجاد نمی‌شوند. ولی برخی از این عفونت‌ها ممکن است باعث سقط خودبه‌خودی یا مرگ جنین شود و یا احتمال دارد به جنین انتقال داده شود. به عنوان مثال، ویروس کوکساکسی B (coxsackie B virus) ممکن است باعث افزایش سقط خود به خودی شود، در حالی که سرخک و اوریون می‌توانند باعث افزایش مرگ زود هنگام و یا دیر هنگام جنین و ابتلای نوزاد به سرخک و اوریون شود. هپاتیت B به مقدار



شکل ۹-۶. نوزادان، در اوایل بارداری، علائم مربوط به عفونت با ویروس زیکا را نشان می‌دهند. ۱ میکروسفالی. ۲ چین‌های اسکالپ اضافی ایجاد شده به علت اندازه کوچک کرانیوم.

و ناتوانی ذهنی شوند.

تشنج‌ها

تشعشعات یون‌زا (ionizing radiation) به سرعت سلول‌های در حال تولید را می‌کشد و یک تراتوژن بالقوه هستند که ممکن است بسته به دوز (میزان) و مرحله‌ای از تکوین که محصولت بارداری در آن است، تقریباً هر نوع نقص مادرزادی را ایجاد کنند. تشعشعات ناشی از انفجارهای هسته‌ای نیز تراتوژنیک است. در میان زنان بارداری که در بمباران اتمی هیروشیما (Hiroshima) و ناکازاکی (Nagasaki) زنده ماندند، ۲۸ درصد سقط خودبه‌خودی جنین وجود داشت. ۲۵ درصد آنها نیز کودکانی به دنیا آوردند که در اولین سال تولدشان از دنیا رفتند و ۲۵ درصد زنان کودکانی با نقایص مادرزادی شدید که دستگاه عصبی مرکزی آنها را درگیر کرده بود، به دنیا آوردند. به طور مشابهی انفجار راکتور هسته‌ای چرنوبیل (Chernobyl) که در آن ۴۰۰ برابر بمب‌های هسته‌ای تشعشعات آزاد شد، باعث ایجاد نواقص مادرزادی در سرتاسر منطقه انفجار شد. تشعشعات یک عامل جهش‌زا نیز هست و می‌تواند باعث تغییرات ژنتیکی سلول‌های زایا (germ cells) و به تبع آن ناهنجاری‌ها شود.

داروهای فارماستیکال و عوامل شیمیایی

ارزیابی نقش عوامل شیمیایی و داروهای فارماستیکال (داروها) در ایجاد ناهنجاری‌ها در انسان به دو دلیل دشوار است: (۱) بیشتر مطالعات گذشته‌نگر هستند و به حافظه مادر برای سابقه

زیادی به جنین منتقل شده و باعث هپاتیت جنین و نوزاد می‌گردد در حالی که هپاتیت A، C و E به ندرت از طریق جفت منتقل می‌شوند. به نظر می‌رسد اکوویروس‌ها اثر مضر بر روی جنین داشته باشد. همچنین شواهدی مبنی بر وجود کسب ایمنی (immunization) بر علیه هرگونه بیماری آسیب‌رسان به جنین، وجود ندارد.

عامل پیچیده‌کننده که در اثر این عوامل و سایر عوامل عفونی ایجاد می‌شود، تب‌زا بودن (pyrogenic) [تب ایجاد می‌کنند] آنها و بالا بردن دمای بدن (هیپرترمی [hyperthermia]) است که در اثر تب یا منابع بیرونی و خارجی مثل حمام‌های داغ و سونا ایجاد شده و جزء عوامل تراتوژنیک می‌باشند. به طور مشخصی، نورولاسیون تحت تأثیر دمای بالای بدن قرار می‌گیرد، به طوری که نواقص لوله عصبی مثل آنسفال و اسپینا بیفیدا ایجاد می‌شوند.

توکسوپلاسموزیس (toxoplasmosis) باعث ایجاد نواقص مادرزادی می‌شود. گوشت خوب پخته نشده، مدفوع حیوانات اهلی به خصوص گربه‌ها و خاک آلوده به مدفوع، می‌توانند ناقل انگل تک‌یاخته توکسوپلاسموزیس گوندی (*Toxoplasmosis gondii*) باشند. ویژگی خاص عفونت توکسوپلاسموزیس جنینی، کلسیفیکاسیون‌های مغزی است. سایر علائمی که می‌توانند در هنگام تولد وجود داشته باشند شامل میکروسفالی (سر کوچک)، ماکروسفالی (سر بزرگ) یا هیدروسفالی (افزایش مایع مغزی - نخاعی در مغز) هستند. همانند سیتومگالوویروس، نوزادانی که در هنگام تولد طبیعی به نظر می‌رسند، می‌توانند بعداً دچار آسیب‌های بینایی، کری، صرع

در معرض قرار گرفتن این عوامل تکیه دارند و (۲) زنان باردار داروهای زیادی دریافت می‌کنند. مطالعه‌ای که توسط مؤسسه ملی سلامت (National Institutes of Health: NIH) انجام شد حاکی از این بود که زنان باردار در طول دوره بارداری خود به طور متوسط ۴ دارو دریافت می‌کنند. تنها ۲۰ درصد زنان باردار هیچ دارویی مصرف نمی‌کنند. حتی با این مصرف وسیع داروها در طی دوران بارداری، اطلاعات کمی جهت قضاوت در مورد بی‌خطر بودن تقریباً ۹۰ درصد از این داروهای مصرف شده در دوران بارداری در دسترس است.

از سویی دیگر تعداد کمی از داروهایی که در دوران بارداری مصرف می‌شوند، به عنوان عامل تراتوژنیک معرفی شده‌اند. یک مثال در این مورد، داروی **تالیدومید** (داروی ضد تهوع و قرص خواب‌آور) است. در سال ۱۹۶۱، در آلمان غربی افزایش بروز **آملیا و مروملیا** (عدم حضور کامل یا جزیی اندام‌ها) که ناهنجاری‌های ارثی نادر هستند، گزارش شد (شکل ۵-۹). این مشاهده منجر به بررسی شرح حال پیش از زایمان کودکان مبتلا و کشف این موضوع شد که بسیاری از مادران در اوایل دوره بارداری تالیدومید مصرف کرده بودند. رابطه علی بین تالیدومید و مروملیا تنها به این دلیل کشف شد که دارو یک ناهنجاری غیرمعمول را ایجاد کرده بود. اگر نقص از نوع معمول‌تر بود مثل شکاف لب یا ناهنجاری‌های شکلی قلبی، همراهی با دارو به راحتی نادیده گرفته می‌شد.

کشف اینکه یک دارو مثل تالیدومید می‌تواند از جفت عبور کرده و نواقص مادرزادی ایجاد کند، یک رویداد اثرگذار بود که منجر به ایجاد علم تراتولوژی و تأسیس جامعه تراتولوژی (Teratology Society) شد. امروزه تالیدومید همچنان به عنوان یک داروی تعدیل کننده ایمنی (immunomodulatory agent) در درمان بیماران مبتلا به ایدز (AIDS) و سایر بیماری‌های ایمنوپاتولوژیکال مثل جذام، لوپوس اریتماتوزیس و گرافت (پیوند) در افراد بیمار استفاده می‌شود. تالیدومید نه تنها منجر به نواقص اندام‌ها می‌شود بلکه ناهنجاری‌های دیگری مثل ناهنجاری‌های قلبی، شکاف‌های دهانی - صورتی، ناتوانی ذهنی، اوتیسم و نواقص مربوط به دستگاه‌های ادراری - تناسلی و گوارش نیز ایجاد می‌کند.

ایزوترتینوئین (isotretinoin) [آکوتان (Accutane)] که یک آنالوگ ویتامین A است، الگوی خاصی از ناهنجاری‌ها تحت عنوان **امبریوپاتی ایزوترتینوئین** را ایجاد می‌کند. این دارو برای درمان آکنه کیستی (cystic acne) و

سایر درماتوزهای مزمن (chronic dermatoses) تجویز می‌شود، اما به شدت تراتوژنیک است و می‌تواند تقریباً هر نوع اختلال را ایجاد کند. حتی ممکن است رتینوئیدهای مطرح مثل اترتینات (etretinate)، توانایی ایجاد ناهنجاری را داشته باشد. براساس مطالعات بر روی حیوانات و این واقعیت که ایزوترتینوئین یک ترکیب بسیار مرتبط است، مصرف بالای ویتامین A یک عامل تراتوژن می‌باشد. در مورد مقدار دقیق ایجاد کننده اختلال (بیشتر از ۱۰,۰۰۰ یا بیشتر از ۲۵,۰۰۰ واحد [IU]) اختلاف نظر وجود دارد ولی مقدار ویتامین A موجود در مولتی‌ویتامین‌ها (۲۰۰۰ تا ۸۰۰۰ واحد [IU]) آسیب‌رسان نیست. البته این مطلب در افرادی که بیش از یک مولتی‌ویتامین در روز مصرف می‌کند صادق نیست.

سایر داروها با توانایی تراتوژنیک بودن شامل داروهای ضد تشنج **دی‌فنیل هیدانتوئین** (diphenylhydantoin) [فنی‌توئین (phenytoin)]، **والپروئیک اسید** (valproic acid) و **تری‌متادیون** (trimethadione) است که توسط زنان مبتلا به بیماری صرع (epileptic) استفاده می‌شوند. به طور خاص، تری‌متادیون و دی‌فنیل هیدانتوئین طیف وسیعی از ناهنجاری‌ها و الگوهای متفاوتی از بدشکلی‌ها را ایجاد می‌کنند که تحت عنوان **سندرم‌های هیدانتوئین جنینی** و **تری‌متادیون** شناخته می‌شوند. شکاف‌های صورتی (facial clefts) به طور خاص در این سندرم‌ها شایع هستند. داروهای ضد تشنج **والپروئیک اسید** خطر بروز نواقص متعددی مثل نواقص دیواره دهلیزها، شکاف کام، هیپوسپادیاس، پلی‌داکتیلی و کرانیوسینوستوزیس را افزایش می‌دهد. البته لازم به ذکر است که بیشترین خطر مربوط به بروز نواقص لوله عصبی و اسپینا بیفیدا است. داروی ضد تشنج **کاربامازپین** (carbamazepine) نیز منجر به ایجاد نواقص لوله عصبی و احتمالاً برخی ناهنجاری‌های دیگر می‌شود. حتی داروهای ضد تشنج مثل **توپاماکس** (Topamax) [توپیرامات (topiramate)] خطر ابتلا به شکاف لب و/یا شکاف کام را افزایش می‌دهد. مسئله بسیار گیج کننده در مورد این بیماران این است که آنها نیاز به داروهایی جهت جلوگیری از صرع دارند. به دلیل تراتوژنیک بودن این داروها، نوع و میزان (دوز) دارویی که استفاده می‌شود، می‌بایست طوری باشد که کمترین خطر و بهترین نتیجه را برای مادر و کودک او داشته باشد.

داروهای ضد اضطراب (antianxiety) و **ضد جنون** (antipsychotic) [به ترتیب آرام‌بخش‌های کوچک و بزرگ]

می‌افتد) مصرف شود، باعث ایجاد شکاف‌های صورت و نقایص قلبی می‌شود.

مصرف داروهای افیونی (opioid) مثل کدئین (codeine)، هیدروکدون (hydrocodone) و اکسی‌کدون (oxycodone) که برای درمان درد شدید استفاده می‌شوند، هم به صورت استفاده معمول و هم استفاده نامناسب و بیش از حد، در سال‌های اخیر افزایش یافته است. مطالعات اپیدمیولوژیک، ارتباطی بین استفاده از این داروها و نقایص لوله عصبی، نقایص قلبی و گاستروشیزی (یک نقص در جداره شکم) نشان داده‌اند. **مایکوفنولات موفتیل** (mycophenolate mofetil) MMF یک داروی سرکوب کننده دستگاه ایمنی (immunosuppressant) است که در موارد پیوند ارگان‌ها، جهت جلوگیری از رد پیوند تجویز می‌شود. استفاده از این دارو در هنگام بارداری منجر به سقط‌های خودبه‌خودی و نواقص مادرزادی (شکاف کام و لب، میکروتیا [گوش‌های کوچک]، میکروسفالی و نواقص قلب) می‌شود.

داروی ضد انعقاد وارفارین (anticoagulant warfarin) ترانوتونیک است. نوزادانی که مادران آنها در سه ماهه اول بارداری از این دارو مصرف کرده‌اند، دچار ناهنجاری‌های اسکلتی (هیپوپلازی بینی، اپی‌فیزهای غیرطبیعی در استخوان‌های دراز و هیپوپلازی اندام‌ها) هستند. در عوض به نظر نمی‌رسد **هپارین** (heparin) ترانوتونیک باشد.

داروهای ضد فشار خون (antihypertensive agents) که آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین (angiotensin-converting enzyme [ACE] inhibitors) را مهار می‌کنند، اگر در سه ماهه دوم و سوم مصرف شوند، عقب‌ماندگی رشد، اختلال در عملکرد کلیه، مرگ جنین و اولیگوهایدرآمنیوس ایجاد می‌کنند. اثر استفاده از این ترکیبات در سه ماهه اول بارداری کمتر مشخص شده است.

در استفاده از تعدادی از ترکیبات دیگر که ممکن است به رویان یا جنین آسیب بزنند، باید احتیاط شود. در میان آنها پروپیل تیوراسیل (propylthiouracil) و پتاسیم یدید (potassium iodide) (گواتر و ناتوانی ذهنی)، استرپتومایسین (کری)، سولفونامیدها (کرنیکتروس [kernicterus])، ضد افسردگی ایمی‌پرامین (imipramine) (بدشکلی‌های اندامی)، تتراسایکلین‌ها (ناهنجاری‌های دندان و استخوان)، آمفتامین‌ها (شکاف‌های دهانی و ناهنجاری‌های قلبی - عروقی) و کینین (کری) [quinine] مهم‌تر هستند.

مشکوک به ایجاد ناهنجاری‌های مادرزادی هستند. ضد جنون‌های فنوتیازین (penothiazine) و لیتیوم (lithium) به عنوان عوامل ترانوتون اثبات شده‌اند. با وجود اینکه در ترانوتون بودن فنوتیازین‌ها اختلاف نظر وجود دارد، ولی همراهی بین لیتیوم و نواقص قلبی مادرزادی به ویژه ناهنجاری اِش‌تاین (Ebstein anomaly) (فصل ۱۳ را ببینید) با اینکه خطر وقوع آن کم است، مستندتر است.

به نظر می‌رسد داروهای ضد افسردگی (antidepressant drugs) که به عنوان مهارکننده‌های انتخابی جذب مجدد سروتونین (selective serotonin reuptake inhibitors: SSRIs) عمل می‌کنند و شامل فلوکستین (fluoxetine) [پروزاک (prozac)]، پاروکستین (paroxetine) [پاکسیل (paxil)]، سرتالین (sertraline) [زولفت (zoloft)]، سیتالوپرام (citalopram) [سلکسا (celexa)] و اسیتالوپرام (escitalopram) [لکسapro (lexapro)] می‌باشند، از لحاظ اپیدمیولوژی به نقایص چندگانه مادرزادی ربط داده شده‌اند که این مسئله احتمالاً به دلیل نقش سروتونین در تعیین محور چپ - راست است (مبحث «سمت‌گزینی» در فصل ۵ را ببینید).

از آنجائی که سمت‌گزینی قلب بسیار پیچیده است، قلب بسیار حساس و آسیب‌پذیر بوده و بسیاری از انواع نقایص قلبی در نوزادان متولد شده از مادرانی که این داروها را مصرف کرده بودند، دیده شدند. حتی ناهنجاری‌های خط وسط مثل نقایص لوله عصبی، شکاف کام و آترزی بینی در ارتباط با در معرض این داروها بودن می‌باشد. مطالعات حیوانی نشان داده‌اند که این اختلالات می‌توانند به علت اختلال در مسیر پیام‌رسانی هماهنگ ضروری برای محورهای سری - دمی و چپ - راست رویان به وجود آیند (فصل ۵ و فصل ۱۳ را ببینید). همچنین ارتباطی بین در معرض بودن والدین در برابر این داروها با افزایش افسردگی و اضطراب دوران بلوغ وجود دارد. **اندانسترون** (Ondansetron) [زوفران (Zofran)] برای جلوگیری از تهوع و استفراغ پس از درمان سرطان و جراحی ساخته شده است ولی بدون اجازه برای جلوگیری از تهوع و استفراغ موقع حاملگی نیز مصرف می‌شود. حدود ۷۰ تا ۸۵ درصد زنان باردار از تهوع و استفراغ رنج می‌برند و در برخی موارد، ایجاد علائم شدیدتر می‌شوند. زوفران درمان مؤثری برای این علائم هستند ولی شواهد اخیر نشان می‌دهند که این دارو، اگر در طی هفته‌های اول بارداری (زمانی که معمولاً تهوع و استفراغ اتفاق



تسکل ۷-۹. ویژگی‌های مشخص کودک مبتلا به سندرم الکل جنینی (FAS) که شامل فیلتروم نامشخص، لب فوقانی نازک، پل بینی فرورفته، بینی کوتاه و پهن بودن قسمت میانی صورت است.

نقایص مادرزادی ساختاری می‌باشند (شکل ۷-۹). بیماری **تکوین عصبی مرتبط با الکل** (alcohol related neurodevelopmental disorder: ARND) اشاره به مواردی با درگیری دستگاه عصبی مرکزی دارد که همه علائم تشخیصی FAS را ندارد. بروز FAS و ARND همراه با هم ۱ مورد در هر ۱۰۰ تولد زنده است. علاوه بر آن، الکل علت اصلی ناتوانی ذهنی است. هنوز معلوم نشده است که چه مقدار از الکل باعث ایجاد مشکلات تکوینی می‌شود. میزان و زمان استفاده در دوران بارداری عوامل مهمی هستند ولی هیچ سطح ایمنی وجود ندارد. حتی ممکن است نوشیدن اندک الکل (بیش از ۵ بار نوشیدن در هر بزمی) در مراحل مهم تکوین نیز باعث ایجاد نواقص مادرزادی مثل شکاف‌های دهانی - صورتی شود.

شواهد علمی اخیر نشان داده‌اند که در برخی موارد، الکل با کاهش بیان پیام‌رسانی SHH از طریق مداخله در اتصال SHH به کلسترول، به عنوان یک تراتوژن عمل کند. در عوض، این کاهش بیان منجر به تکوین غیرطبیعی مغز و مرگ سلول‌های ستیغ عصبی که برای تکوین طبیعی سر و صورت ضروری

داروهای روان‌گردان، الکل و سیگار

یک مشکل رو به افزایش در جوامع امروزی تأثیر استفاده مادران از مواد و داروهای روان‌گردان مثل LSD (لیسرژیک اسید دی‌اتیل آمید [lysergic acid diethylamide])، PCP (فن‌سیکلیدین [phencyclidine] یا گرد فرشته agent dust)، ماری‌جوانا، الکل و کوکائین بر روی تکوین رویان و جنین است. در مورد LSD، ناهنجاری‌های اندامی و اختلالات دستگاه عصبی مرکزی گزارش شده است. با وجود این، با بررسی جامع بیش از ۱۰۰ مقاله این نتیجه حاصل شده است که LSD خالص در دوز متوسط تراتوژنیک نیست و آسیب ژنتیکی ایجاد نمی‌کند. نقصان مشابهی در شواهد قطعی تراتوژنیک بودن PCP وجود دارد. استفاده از کوکائین (cocaine) به زایمان زودرس، عقب‌ماندگی رشد داخل رحمی و سقط خودبه‌خودی ارتباط داده شده است. همچنین ناهنجاری‌های قلب، دستگاه تناسلی - ادراری و مغز در کودکانی که مادران آنها کوکائین استفاده کرده بودند، دیده شده است و امکان ایجاد اثرات درازمدت بر روی رفتار وجود دارد. یکی از مشکلات ارزیابی اثرات این ماده مخدر این است که زنانی که کوکائین مصرف کرده‌اند، اغلب مواد دیگری به خصوص الکل نیز مصرف می‌کنند.

همراهی مستندی بین مصرف الکل توسط مادر و ناهنجاری‌های مادرزادی وجود دارد. همچنین از آنجایی که الکل به طور گسترده مصرف می‌شود، وقوع نقایص مادرزادی مرتبط با الکل بالا است. برای مثال، تخمین زده شده است که وقوع سندرم الکل جنینی (fetal alcohol syndrome: FAS)، ۲ تا ۹ مورد در هر ۱۰۰۰ تولد است در حالی که بیماری طیفی الکل جنینی (fetal alcohol spectrum disorder: FASP)، ۲۴ تا ۴۸ مورد در هر ۱۰۰۰ تولد است. از آنجایی که الکل می‌تواند طیف وسیعی از نواقص (از ناتوانی ذهنی تا ناهنجاری‌های ساختاری مغزی [مثل میکروسفالی و هولوپروزنسفالی]، صورتی و قلبی) ایجاد کند، اصطلاح بیماری طیفی الکل جنین برای هر نوع نقص مرتبط با الکل به کار می‌رود. سندرم الکل جنینی نهایت و خامت این طیف را نمایان می‌کند. مشخصه‌های ضروری برای تشخیص FAS شامل رشد کاهش یافته (کمتر از صدک دهم)، محیط سر کاهش یافته (صدک دهم) و دو مورد از سه ویژگی صورتی (شیارهای پلکی کوتاه، فیلتروم صاف و لب بالای نازک) می‌باشد. علاوه بر این، افراد مبتلا همیشه دارای برخی اختلالات شناختی و شاید

هستند، می‌شود.

ماری‌جوآنا [(marijuana) - تتراهیدروکانابینول (tetrahydrocannabinol: THC)] چه به صورت کشیدن و یا جویدن، به تعدادی از نتایج وخیم بارداری ربط داده شده است. برخی از مطالعات، ارتباطی بین افزایش نقایص لوله عصبی و آنسفال‌ی در صورت استفاده این ماده مخدر در طی ۴ هفته اول بارداری نشان داده‌اند. مطالعات دیگر نیز ارتباط بین استفاده ماری‌جوآنا و افزایش نقایص تکوین عصبی مثل نقص در توجه/ بیماری بیش‌فعالی (attention-deficit/ hyperactivity disorder: ADHD)، ناتوانی‌های یادگیری و آسیب حافظه نشان داده‌اند. همچنین این ماده مخدر باعث ایجاد تولدهای زودرس و وزن کم هنگام تولد می‌شود.

سیگار کشیدن با خطر افزایش یافته شکاف‌های دهانی- صورتی (شکال لب و شکاف کام) و عامل خطر متوسط برای نقایص قلب شامل جابه‌جائی شریان‌های بزرگ (transposition of great arteries: TGA)، نقایص دیواره بطن‌ها (ASD)، استنوزیس ریوی و تنه شریانی مشترک ارتباط دارد. همچنین سیگار کشیدن می‌تواند در محدودیت رشد داخل رحمی، زایمان زودرس، سقط‌های خودبخودی و تولد جنین مرده شرکت داشته باشد. پس از تولد، خطر بالای وزن کم هنگام تولد، سندرم مرگ ناگهانی جنین (sudden infant death syndrome: SIDS)، آسم و عفونت‌های مجاری تنفسی فوقانی نیز وجود دارد.

هورمون‌ها

عوامل آندروژن

در گذشته پروژستین‌های سنتتیک (synthetic progestins) به کرات در طول حاملگی برای جلوگیری از سقط استفاده می‌شدند. پروژستین‌های اتی‌استرون (ethisterone) و نوراتی‌استرون (norethisterone) فعالیت آندروژنی قابل ملاحظه‌ای دارند و موارد بسیاری از بروز صفات جنسی مذکر (masculinization) در دستگاه تناسلی رویان‌های مؤنث گزارش شده است. ناهنجاری‌ها شامل کلیتوریس بزرگ شده همراه با درجات مختلفی از یکی‌شدن چین‌های لابیواسکروتال (labioscrotal folds) است.

مداخله‌کننده‌های اندوکرینی

مداخله‌کننده‌های اندوکرینی (endocrine disrupters)

عوامل خارجی هستند که در اعمال تنظیمی طبیعی هورمون‌های کنترل‌کننده روندهای تکوینی مداخله می‌کنند. به طور شایع‌تر، این عوامل با عمل استروژن از طریق گیرنده آن تداخل ایجاد کرده و باعث ایجاد ناهنجاری‌های تکوینی دستگاه عصبی مرکزی و مجاری تولید مثل می‌شوند. در برهه‌ای از زمان معلوم شد که استروژن سنتتیک دی‌اتیل استیل بسترول (diethylstilbesterol: DES) [که برای جلوگیری از سقط مصرف می‌شد] بروز کارسینوماهای واژن و گردن رحم را در زنانی که در دوران جنینی در معرض آن قرار گرفته‌اند، افزایش داده است. علاوه بر این، درصد بالاتری از این زنان، اختلال عملکرد باروری به علت ناهنجاری‌های مادرزادی رحم، لوله‌های رحم و قسمت فوقانی واژن داشتند. اگر رویان‌های مذکر در رحم در معرض این دارو قرار بگیرند، می‌توانند متأثر شوند. شواهدی از افزایش ناهنجاری‌های بیضه و آنالیز غیرطبیعی اسپرم در میان این افراد وجود دارد. با این حال، برخلاف زنان، در مردان افزایش خطر کارسینومای پیشرونده دستگاه تناسلی دیده نمی‌شود.

امروزه استروژن‌های محیطی یک عامل نگران‌کننده تلقی می‌شوند و مطالعات متعددی برای تعیین آثار آنها روی جنین در حال انجام است. تعداد کاهش یافته اسپرم و افزایش بروز سرطان‌های بیضه، هیپوسپادیاس و سایر ناهنجاری‌های مجاری تولیدمثل در انسان‌ها، همراه با ناهنجاری‌های اثبات شده دستگاه عصبی مرکزی (بروز صفات مذکر در مغز زنان و زنانه‌شدن مغز مردان) در سایر گونه‌ها که در محیط با خطر در معرض بودن بالا قرار داشتند، آگاهی ما را در مورد آثار احتمالی مضر این عوامل افزایش داده است. بسیاری از این موارد در اثر مواد شیمیایی مورد استفاده برای مقاصد صنعتی و از حشره‌کش‌ها ایجاد شده‌اند.

قرص‌های ضد بارداری خوراکی

به نظر می‌رسد قرص‌های تنظیم تولید (birth control pills) که حاوی استروژن‌ها و پروژسترون‌ها هستند، توانایی تراتوژنیسته اندکی دارند. با وجود این، از آنجایی که سایر هورمون‌ها مثل DES ناهنجاری ایجاد می‌کنند، استفاده از قرص‌های خوراکی ضد بارداری در صورتی که احتمال حاملگی وجود داشته باشد، می‌بایست قطع گردد.

کورتیزون

مطالعات آزمایشگاهی به دفعات نشان داده‌اند که کورتیزون

بروز ناهنجاری‌ها را به نسبت آنچه در جمعیت عمومی دیده می‌شود، کاهش می‌دهد.

با اینکه میزان خطر نواقص مادرزادی مرتبط با دیابت دوران بارداری (دیابتی که در اوایل بارداری تشخیص داده شده است)، کمتر مشخص شده است، ولی برخی از مطالعات، نه همه آنها، نشان می‌دهند که میزان این خطر افزایش یافته است. از آنجایی که باور بر این است که زمان شروع دیابت بارداری (gestational diabetes) بعد از دوره بحرانی برای ایجاد نقایص مادرزادی ساختاری (هفته‌های ۳ الی ۸ بارداری)، می‌باشد، برخی محققین اظهار داشته‌اند که هرگونه خطر افزایش یافته مشاهده شده ممکن است به این دلیل باشد که برخی زنان که در آنها دیابت بارداری تشخیص داده شده است، قبل از بارداری دیابت داشته‌اند ولی تا آن زمان تشخیص داده نشده است.

فنیل‌کتونوری

مادران مبتلا به فنیل‌کتونوری (phenylketonuria: PKU) که در آنها نقص آنزیم فنیل آلانین هیدروکسیلاز (phenylalanine hydroxylase) وجود داشته یا میزان آن کاهش یافته است، با غلظت‌های سرمی بالای فنیل آلانین و خطر داشتن نوزادانی با ناتوانی ذهنی، میکروسفالی و نواقص قلبی روبرو هستند. این خطر در زنان مبتلا به PKU که رژیم غذایی با فنیل آلانین کم را قبل از بارداری و در حین بارداری رعایت می‌کنند، به حد جمعیت عمومی کاهش می‌یابد.

کمبودهای تغذیه‌ای

با وجود اینکه کمبودهای تغذیه‌ای بسیاری (به خصوص کمبود ویتامین‌ها) در آزمایشگاه‌های حیوانی به عنوان عامل تراتوژنیک در حیوانات آزمایشگاهی اثبات شده‌اند، ولی شواهد اندکی در خصوص تأثیرگذار بودن کمبودهای تغذیه‌ای در انسان‌ها وجود دارد. یک مثال، کرتینیسم همه‌گیر (endemic cretinism) به دلیل کمبود ید (iodine deficiency) است که منجر به رشد اندک ذهنی و فیزیکی می‌شود. شواهد اخیر نشان می‌دهند که رژیم‌های غذایی فاقد متیل (methyl-deficient diets)، منجر به تغییر بیان ژن‌های اثرگذاری شده (imprinted genes) می‌شود و ممکن است باعث نقایص و بیماری‌های مادرزادی مثل سرطان‌های پس از تولد گردد. در نهایت، مطالعات اخیر نشان می‌دهند که تغذیه ضعیف مادر قبل از بارداری و در

(cortisone) تزریقی به موش و خرگوش در مراحل خاصی از بارداری باعث ایجاد درصد بالایی از شکاف کام در نوزادان می‌شود. همچنین برخی از مطالعات اپیدمیولوژیک اخیر نشان داده‌اند که زنانی که در طی دوران بارداری کورتیکواستروئید مصرف کرده‌اند، با خطر بیشتری در به دنیا آوردن کودکی با شکاف دهانی - صورتی روبرو هستند.

لقاح آزمایشگاهی

شواهد حاصل از چندین مطالعه نشان می‌دهند که تکنیک‌های لقاح آزمایشگاهی (IVF) می‌توانند منجر به افزایش نقایص مادرزادی شوند. احتمال رخ دادن این نقایص در این روش، در مقایسه با تکنیک تزریق داخل سیتوپلاسمی اسپرم (ICSI)، بیشتر است. علاوه بر آن، در درمان‌های ناباروری مثل القای شیمیایی (به کمک دارو) جهت تخمک‌گذاری یا انجام لقاح آزمایشگاهی (IVF)، خطر اختلالاتی مثل تولد مرده، وزن کم هنگام تولد و زودرس بودن (prematurity) را افزایش می‌دهد.

بیماری مادر

دیابت

اختلال در متابولیسم کربوهیدرات‌ها در طی دوران حاملگی، در مادران دیابتی باعث بروز بالای مرده‌زایی، مرگ نوزدان، نوزادان به طور غیرطبیعی بزرگ و ناهنجاری‌های مادرزادی می‌شود. خطر ناهنجاری‌های مادرزادی در کودکان متولد شده از مادران مبتلا به دیابت پیش از بارداری (دیابت تشخیص داده شده قبل از بارداری؛ هر دو نوع ۱ [وابسته به انسولین] و نوع ۲ [غیروابسته به انسولین]) سه تا چهار برابر بیشتر از کودکان مادران غیردیابتی است و تا ۸۰ درصد در کودکان مادران دیابتی که این بیماری را به طور بلندمدت داشته‌اند، گزارش شده است. خطر بروز طیف وسیعی از ناهنجاری‌های مختلف مثل نواقص لوله عصبی و نواقص قلبی مادرزادی و بالا است. البته خطر دیس‌ژنری دمی (caudal dysgenesis) بالاتر است [سیرنوملیا (sirenomelia)؛ شکل ۸-۵ را ببینید].

عوامل مسئول برای این ناهنجاری‌ها مشخص نشده‌اند، ولی این شواهد موجود نشان می‌دهند که سطوح تغییر یافته گلوکز در ایجاد آنها نقش دارند و انسولین تراتوژنیک نیست. در این زمینه، ارتباط معنی‌داری بین شدت و مدت زمان بیماری مادر و بروز ناهنجاری‌ها وجود دارد. همچنین کنترل شدید سطوح گلوکز مادری قبل از دوران بارداری و در حین آن، میزان

حساسیت بیشتر جنین نسبت به جیوه در مقایسه با مادر بود. مشاهدات مشابهی در ایالات متحده، به دنبال سم‌پاشی درت‌ها با قارچ‌کش‌های حاوی جیوه و خورده شدن آنها توسط خوک‌ها و مصرف گوشت خوک‌ها توسط زنان باردار، صورت گرفت. به طور مشابه در عراق، هزاران کودک بعد از اینکه مادران آنها حبوبات سم‌پاشی شده با قارچ‌کش‌های حاوی جیوه خوردند، مبتلا به ناهنجاری شدند.

سرب نیز با سقط‌های افزایش یافته، عقب‌ماندگی رشد و بیماری‌های نورولوژیک همراه است.

تراتوژن‌ریس در اثر عوامل مردانه

تعدادی از مطالعات نشان داده‌اند که قرار گرفتن در معرض مواد شیمیایی و سایر عوامل مثل اتیل نیتروز اوره (ethylnitrosourea) و تشعشعات می‌تواند در سلول‌های زایای جنس مذکر، جهش ایجاد کند. بررسی‌های اپیدمیولوژیک شغل پدران و قرار گرفتن محیطی در معرض جیوه، سرب، حلال‌ها، الکل، کشیدن سیگار و سایر ترکیبات را به سقط خود به خودی، وزن کم هنگام تولد، نواقص مادرزادی ربط داده‌اند. سن بالای پدر عاملی برای افزایش خطر برخی از نواقص مادرزادی ساختاری، سندرم داون و جهش‌های اتوزومی غالب جدید است. به دلیل جهش‌های ایجاد شده، مردان در مقایسه با زنان، جهش‌های بیشتری به کودکان خود انتقال می‌دهند. البته سن پدر هم عامل غالبی در تعیین اینکه چند جهش جدید در کودکان ظاهر می‌شود، است. بنابراین سنی که در آن مردان صاحب فرزند می‌شوند به طور قابل توجهی بر روی میزان تغییرات ژنتیکی در آن جمعیت تأثیر می‌گذارد، به طوری که مردان مسن‌تر صاحب کودکانی می‌شوند که جهش‌های ژنی بیشتری دارند. حتی انتقال سم به واسطه پدر نیز از طریق مایع منی و از طریق آلودگی اعضاء خانواده از مواد شیمیایی که با لباس‌های کار پدر به خانه آورده شده است نیز امکان‌پذیر است.

■ تشخیص پیش از تولد

پری‌ناتالولوژیست‌ها (perinatologists) از رویکردهای مختلفی برای ارزیابی رشد و تکوین جنین درون رحم که شامل اولتراسوند، بررسی سرم مادری، آمنیوستزیس و نمونه‌گیری پرزهای کوریونی (CVS) است، استفاده می‌کنند. در مجموع این روش‌ها برای شناسایی اختلالات، ناهنجاری‌های

حین بارداری، باعث وزن کم هنگام تولد و نواقص مادرزادی می‌شود و همچنین گرسنگی‌های شدید در طول بارداری، با دو یا سه برابر بیشتر شدن اختلال شیزوفرنی در کودکان، مرتبط است.

چاقی

چاقی (obesity) در ایالات متحده شایع می‌باشد، به طوری که در ۱۵ سال اخیر دو برابر شده است. در سال‌های ۲۰۰۷ الی ۲۰۰۸ بیش از یک سوم از زنان در سنین باروری، چاق (با شاخص توده بدن [body mass index: BMI] بیش از ۳۰) بودند.

چاقی پیش از بارداری با دو برابر افزایش خطر داشتن یک کودک با نقص لوله عصبی همراه است. علت این امر مشخص نشده است اما ممکن است با اختلالات متابولیکی مادر که گلوکز، انسولین یا سایر عوامل را تحت تأثیر قرار می‌دهد، مرتبط باشد. همچنین چاقی پیش از بارداری خطر داشتن کودک با نقص قلبی، امفالوسل و ناهنجاری‌های چندگانه مادرزادی را افزایش می‌دهد.

هیپوکسی

هیپوکسی (hypoxia) باعث ایجاد ناهنجاری‌های مادرزادی در حیوانات آزمایشگاهی مختلفی می‌شود. اینکه آیا در مورد انسان نیز نتایج هیپوکسی همین طور است یا خیر، هنوز مشخص نشده است. با وجود اینکه کودکانی که در ارتفاعات نسبتاً بلند متولد شده‌اند، معمولاً سبک‌تر و کوچک‌تر از آنهایی هستند که نزدیک یا در سطح دریا متولد شده‌اند، اما افزایشی در بروز ناهنجاری‌های مادرزادی دیده نشده است. علاوه بر آن، زنان مبتلا به بیماری قلبی - عروقی سیانوتیک (cyanotic cardiovascular disease) اغلب نوزادان کوچک اما معمولاً بدون ناهنجاری‌های مادرزادی شدید به دنیا می‌آورند.

فلزات سنگین

سال‌ها پیش تحقیقات در ژاپن نشان داد که تعدادی از مادران با رژیم‌های غذایی عمدتاً حاوی ماهی، کودکانی با علایم نورولوژیکی چندگانه شبیه فلج مغزی (cerebral palsy) به دنیا می‌آورند. بررسی‌های بعدی نشان داد که ماهی‌ها حاوی سطوح بالا و غیرطبیعی جیوه آلی (organic mercury) بودند که توسط کارخانجات بزرگ به خلیج میناماتا (Minamata Bay) و سایر آب‌های رودخانه‌ای ژاپن ریخته می‌شد. در بسیاری از مادران هیچ علامتی دیده نمی‌شد. این امر بیان‌کننده

نکات بالینی

پیش گیری از نواقص مادرزادی

بسیاری از نواقص مادرزادی قابل پیشگیری هستند. به عنوان مثال، مکمل های نمک با ید (iodien) ناتوانی ذهنی و بدشکلی های استخوانی ناشی از کریتینیسم (cretinism) را برطرف می کند. کنترل متابولیک دقیق زنان دیابتی یا مبتلا به PKU قبل از باردارشدن، بروز نواقص مادرزادی را در کودکان آنها کاهش می دهد. مکمل فولات (folate supplementation) بروز نواقص لوله عصبی مثل اسپینا بیفیدا و آنسفال و همچنین خطر اختلالات ایجاد شده تولد هیپرترمی را کاهش می دهد. پرهیز از الکل در تمام مراحل بارداری بروز نواقص هنگام تولد را کاهش خواهد داد. وجه مشترک اساسی برای همه روش های پیشگیری،

شروع مداخلات قبل از تصمیم به بارداری است.

برای پزشک تجویز داروها برای زنان در سنین باروری با فرض حاملگی احتمالی و توانایی تراتوژنیک بودن ترکیبات دارویی مهم است. اخیراً صدها کودک با نواقص شدید متولد شده اند که ناشی از مصرف رتینوئیدها بوده است (امبریوپاتی ایزوترتینوئین isotretinoin [embryopathy]). این ترکیبات برای درمان آکنه کیستی (cystic acne) استفاده می شوند (ایزوترتینوئین [آکوتان]). از آنجایی که بیماران مبتلا به آکنه معمولاً جوان هستند و می توانند از نظر جنسی فعال باشند، این داروها را باید با احتیاط مصرف کرد.

ژنتیکی، رشد کلی جنین و عوارض بارداری مثل ناهنجاری های جفت یا رحم طراحی شده اند. هدف کلی این آزمایشات، فراهم کردن اطلاعات برای زنانی با خطر بالا است تا آنها را از شانس و انتخاب بارداری خود مطلع کنند. استفاده و گسترش درمان های درون رحمی خبر از این مفهوم جدیدی دارد که امروزه جنین به عنوان یک بیمار در نظر گرفته می شود.

اولتراسونوگرافی

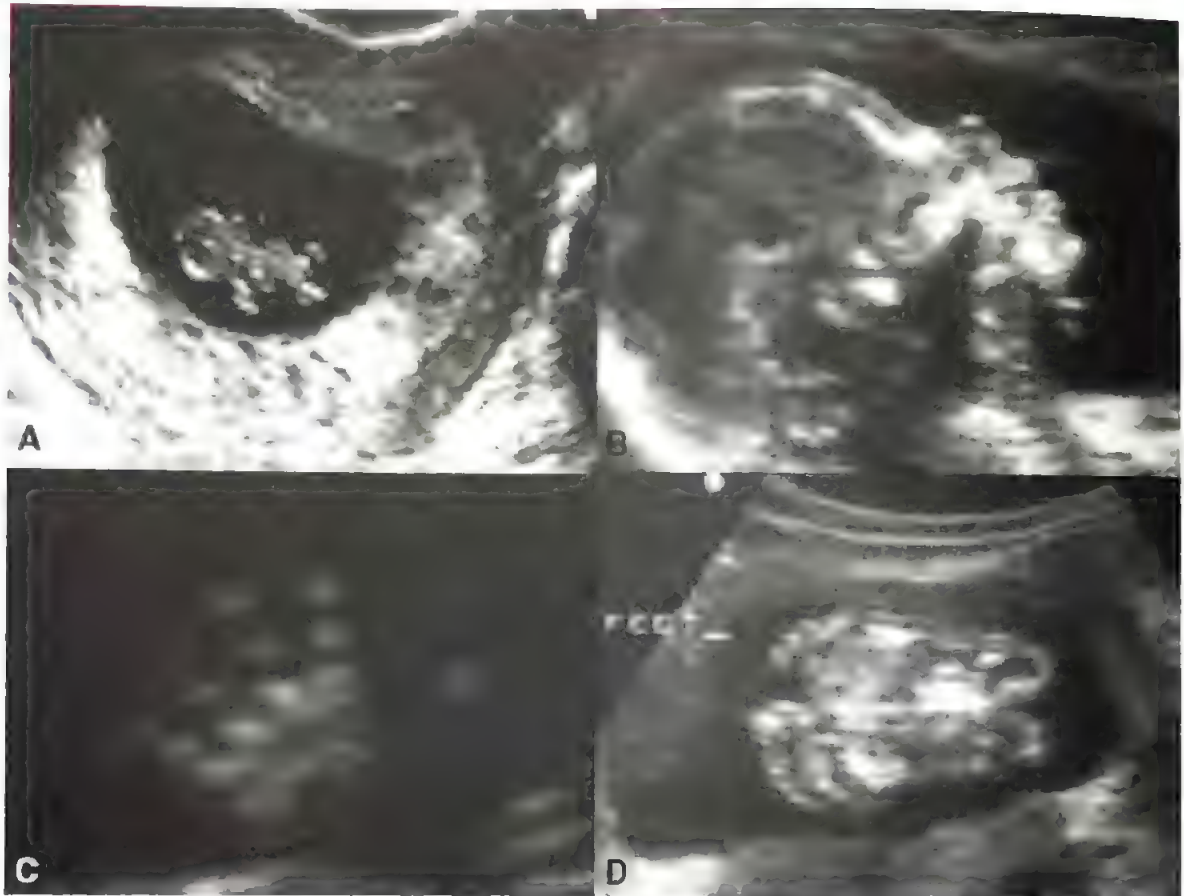
اولتراسونوگرافی (ultrasonography) روشی نسبتاً غیرتهاجمی است که در آن امواج صوتی با فرکانس بالا که از بافت ها منعکس می شوند، برای به وجود آوردن تصویر به کار می روند. این روش می تواند از طریق شکم (transabdominal) یا از طریق واژن (transvaginal) انجام گیرد. دستیابی از طریق واژن تصویری با تفکیک پذیری بیشتر ایجاد می کند (شکل ۸-۹). در حقیقت این روش که اولین بار در دهه ۱۹۵۰ استفاده شد، به حدی پیشرفت کرده است که ارزیابی جریان خون در عروق بزرگ، حرکت دریچه های قلب و جریان مایع در نای و برونش ها را امکان پذیر کرده است. این روش بی خطر بوده و کاربرد وسیعی دارد. تقریباً ۸۰ درصد زنان باردار در ایالات متحده حداقل یک بار این روش را تجربه می کنند.

پارامترهای مهمی که با اولتراسوند آشکار می شوند شامل خصوصیات سن و رشد جنین، وجود یا عدم وجود ناهنجاری های

مادرزادی، وضعیت محیط رحم مثل مقدار مایع آمنیون (شکل ۹A-۹)، وضعیت جفت و جریان خون نافی و بررسی چند قلو بودن بارداری می باشند (شکل ۹B-۹). همه این عوامل بعداً برای تعیین رویکرد مناسب برای کنترل بارداری به کار می روند. مشخص کردن سن و رشد جنین در برنامه ریزی کنترل بارداری، به خصوص برای نوزادان کم وزن هنگام تولد حیاتی است. در واقع، مطالعات نشان می دهند که بارداری های غربالگری شده با اولتراسوند و کنترل بارداری های دارای جنین کم وزن هنگام تولد، میزان مرگ و میر را تا ۶۰ درصد در مقایسه با گروه غربالگری نشده کاهش می دهد. سن و رشد جنین در طی هفته های پنجم تا دهم بارداری با بررسی طول سر تا کفل (CRL) به دست می آید. بعد از آن، ترکیبی از اندازه ها که شامل قطر دو آهیانه (BPD) جمجمه، طول استخوان ران (فمور) و محیط شکم است، استفاده می شود (شکل ۱۰-۹). اندازه گیری های چندگانه این پارامترها در طول زمان توانایی تعیین پیشرفت رشد جنین را بهبود می بخشد.

ناهنجاری های مادرزادی شامل نواقص لوله عصبی (آنسفال و اسپینا بیفیدا) (فصل ۱۸ را ببینید)، نواقص جدار شکم مثل امفالوسل و گاستروشیزی (فصل ۱۵ را ببینید) و نواقص قلبی (فصل ۱۳ را ببینید) و نواقص صورتی شامل شکاف لب و کام (فصل ۱۷ را ببینید) را می توان با سونوگرافی مشخص کرد.

اولتراسوند با انجام یک آزمایش به نام شفاف بودن پشت



شکل ۸-۹. مثال‌هایی از مؤثر بودن اولتراسوند در تصویربرداری رویان و جنین. A. رویان ۶ هفته‌ای. B. نمای طرفی از صورت جنین. C. دست. D. پاها.

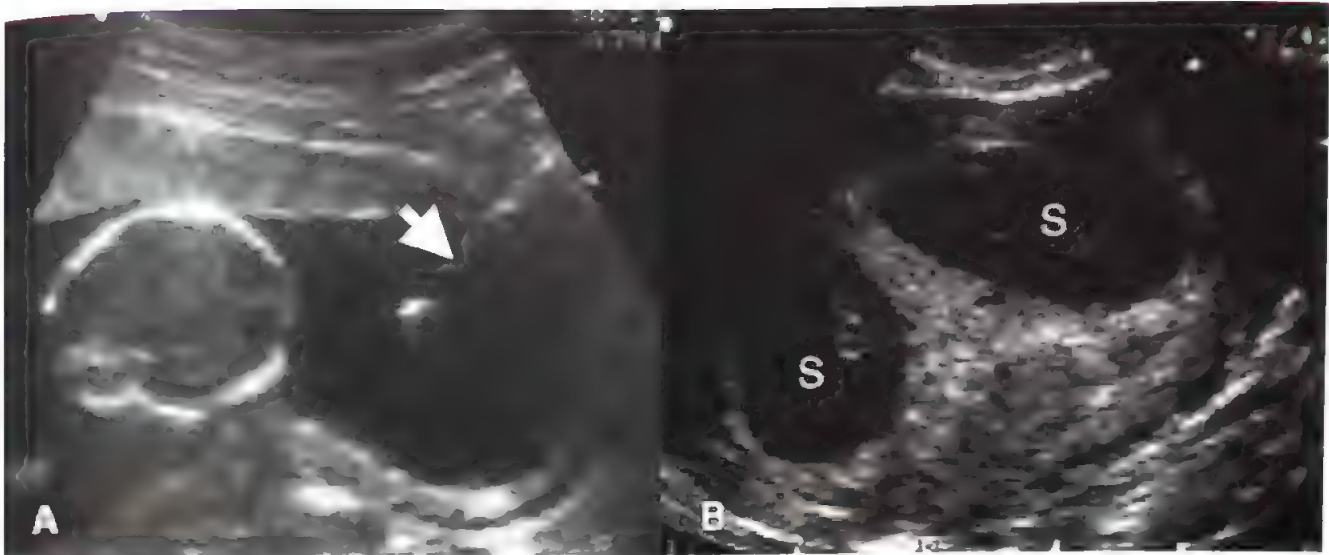
۹۸-۹) و تقریباً ۲۰ تا ۳۰ میلی‌لیتر از مایع کشیده می‌شود. به دلیل مقدار مایع مورد نیاز، این روش قبل از هفته ۱۴ بارداری (زمانی که مقادیر کافی مایع بدون ایجاد خطر برای جنین در دسترس نیست) انجام نمی‌شود. مطالعات اخیر نشان داده‌اند که خطر از بین رفتن جنین با انجام این روش پایین بوده و یک مورد در هر ۳۰۰ تا ۵۰۰ مورد است. البته اگر این روش توسط متخصصین بسیار ماهر انجام شود میزان خطر آن پایین‌تر نیز می‌رود.

خود مایع آمنیون جهت عوامل بیوشیمیایی مثل AFP و استیل‌کولین‌استراز (acetylcholinesterase) مورد بررسی قرار می‌گیرد. علاوه بر این می‌توان سلول‌های جنینی موجود در مایع آمنیونی را پیدا و برای کاریوتایپ متافازی و سایر آنالیزهای ژنتیکی استفاده کرد (فصل ۲ را ببینید). متأسفانه سلول‌های به دست آمده به سرعت تقسیم نمی‌شوند و بنابراین باید کشت‌های سلولی حاوی میتوزن‌ها را تهیه کرد تا سلول‌های متافازی کافی برای آنالیز فراهم شود. نتایج کشت این سلول‌ها ۱ تا ۲ هفته بعد

گردنی (nuchal translucency) برای غربالگری سندرم داون و سایر ناهنجاری‌های کروموزومی نیز استفاده می‌شود. در این آزمایش فضای ترانس‌لوسنت (شفاف) در خلف گردن جنین بررسی می‌شود. در موارد سندرم داون و برخی از اختلالات دیگر، در این فضا مایع تجمع می‌یابد. آزمایش شفاف بودن پشت گردنی در هفته‌های ۱۱ الی ۱۴ بارداری انجام می‌شود. ترکیب نتایج این آزمایش به اضافه اطلاعات به دست آمده از غربالگری سرم مادری و سن مادر می‌تواند تخمینی از خطر بروز سندرم داون ارائه دهد. بنابراین براساس میزان این خطر، فرد باردار می‌تواند تصمیم بگیرد که آیا از روش تشخیصی تهاجمی‌تری مثل آمنیوسنتزیس که تشخیص قطعی ارائه می‌دهد استفاده کند یا نه.

آمنیوسنتزیس

برای آمنیوسنتزیس (amniocentesis)، یک سوزن از طریق شکم وارد حفره آمنیون می‌شود (با کمک اولتراسوند؛ شکل



شکل ۹-۸. تصویربرداری اولتراسوند موقعیت جمجمه جنین و مکان سوزن درون حفره آمنیون (پیکان) حین آمنیوسنتز را نشان می‌دهد. B دوقلوها. اولتراسوند وجود دو کیسه آبستنی (S) (gestational sac) را نشان می‌دهد.

سی‌ام بارداری با روند ثابتی کاهش می‌یابد. در صورت بروز نواقص لوله عصبی و سایر ناهنجاری‌ها (امفالوسل، گاستروشیزی، اکستروفی مثانه، سندرم نوار آمنیونی، تراتوم خاجی - دنبالچه‌ای و آترزی روده‌ای)، سطوح AFP در مایع آمنیون و سرم مادر افزایش می‌یابد. در مواردی دیگر، غلظت AFP کاهش می‌یابد، مثلاً در سندرم داون، تریزومی ۱۸، ناهنجاری‌های کروموزوم‌های جنسی و تریپلوئیدی. غربالگری AFP به همراه آزمایش‌های مارکرهای سه ماهه دوم مثل گنادوتروپین کوریونی انسان (hCG)، استریول غیرکونژوگه و اینهیپین A (inhibin A) میزان دقت تشخیص نواقص مادرزادی را با استفاده از غربالگری سرم مادری بالا می‌برد. از آنجائی که این بررسی‌ها، غربالگری هستند و در حقیقت تشخیص قطعی نمی‌باشند، نتایج نشان‌دهنده ناهنجاری در این روش باید با تکنیک‌های تهاجمی مثل آمنیوسنتز یا کوریونی

نمونه‌برداری از پرزهای کوریونی

نمونه‌برداری از پرزهای کوریونی (chorionic villus sampling: CVS) با وارد کردن سرنگ از طریق شکم یا از طریق واژن به توده جفتی و آسپیره کردن تقریباً ۵ تا ۳۰ میلی‌گرم از بافت پرزی انجام می‌گیرد. در این روش می‌توان سلول‌ها را بلافاصله آنالیز کرد، اما دقت نتایج به دلیل خطاهای کروموزومی شایع در جفت طبیعی با مشکل مواجه است. بنابراین سلول‌ها از مرکز مزانشیمی با تریپسینه کردن تروفوبلاست

از انجام آمنیوسنتز تشخیص می‌شود. هنگامی که کروموزوم‌ها به دست آمدند، تغییرات اصلی کروموزومی نظیر جابجایی‌ها (translocations)، شکستگی‌ها (breaks)، تریزومی‌ها (trisomies) و مونوزومی‌ها (monosomies) را می‌توان تشخیص داد. با رنگ آمیزی ویژه (گیمسا [Giemsa]) و روش‌هایی با تفکیک بالا (high-resolution techniques) می‌توان الگوهای دسته‌بندی کروموزومی (chromosome-banding patterns) را مشخص کرد. علاوه بر این، اکنون که ژنوم انسان تعیین شده است، آنالیزهای مولکولی پیشرفته‌تر با استفاده از واکنش زنجیره پلی‌مرازی (polymerase chain reaction: PCR) و ارزیابی‌های ژنوتیپی، سطح تعیین ناهنجاری‌های ژنتیکی را بالا خواهد برد.

غربالگری سرم مادر

بررسی نشانگرهای بیوشیمیایی وضعیت جنین به پیشرفت آزمایش‌های غربالگری سرم مادر (maternal serum screening tests) یکی از اولین تست‌ها، ارزیابی غلظت آلفا - فیتوپروتئین (AFP: α -fetoprotein) است. AFP به طور طبیعی توسط کبد جنین تولید می‌شود. تولید این پروتئین، تقریباً در هفته ۱۴ به اوج خود می‌رسد و از طریق جفت به جریان خون مادری منتقل می‌گردد (آلفا - فیتوپروتئین سرم مادری [MSAFP]). بنابراین غلظت AFP در سرم مادر، در طی سه ماهه دوم بارداری افزایش می‌یابد و بعد از هفته‌های



شکل ۹-۱۰. اولتراسوند اندازه‌های به کار رفته برای ارزیابی رشد رویان و جنین را نشان می‌دهد. A. طول سر تا کفل (CRL) در یک جنین ۱۰ هفته و ۶ روزه. B. محیط سر و قطر دواهیانه جمجمه (هفته ۲۰). C. محیط شکم (هفته ۲۰). D. طول استخوان ران (فمور) [هفته ۲۰].

جنین است. این تکنیک می‌تواند در هفته ۱۴ با کمک راهنمایی اولتراسوند در فروبردن سوزن به داخل طناب ناف انجام شود. سلول‌های به دست آمده در نمونه‌های خونی باعث آنالیز سیتولوژیک سریع و همچنین تشخیص بیماری‌های هماتولوژیک می‌شود. این روش در مقایسه با آمنیوسنتز، دارای خطر بیشتری در از دست رفتن جنین است. آزمایش‌های تشخیصی پیش از تولد تهاجمی مثل آمنیوسنتز، نمونه‌برداری از پرزهای کوریونی (CVS) و PUBS برای بارداری‌های پرخطر انجام می‌شوند. عواملی که زنان را در معرض خطر بیشتری قرار می‌دهند عبارتند از:

- سن بالای مادر (۳۵ سال و بالاتر)
- سابقه خانوادگی قبلی ابتلا به یک مشکل ژنتیکی، به طور مثال والدین دارای کودکی مبتلا به سندرم داون یا نقص

خارجی، جدا شده و کشت داده می‌شوند. به دلیل تعداد زیاد سلول‌های تهیه شده، تنها ۲ تا ۳ روز کشت برای امکان‌پذیر شدن آنالیز ژنتیکی لازم است. بنابراین زمان برای تعیین ماهیت ژنتیکی جنین در مقایسه با روش آمنیوسنتز کاهش می‌یابد. با وجود این خطر از بین رفتن جنین با انجام CVS توسط افراد ماهر و با تجربه، تقریباً روش آمنیوسنتز است. البته مواردی وجود داشتند که در آنها این روش موجب افزایش خطر کاهش اندازه اندام‌ها (به ویژه انگشتان) شده است.

کوردوسنتز یا نمونه‌برداری از خون ناف با عبور از پوست

کوردوسنتز (cordocentesis) یا نمونه‌برداری از خون ناف با عبور از پوست (percutaneous umbilical blood sampling: PUBS) یک روش ترجیحی برای تهیه خون

اولیه عصبی

■ وجود بیماری مادری مثل دیابت

■ اولتراسوند یا تست غربالگری سرم غیرطبیعی

تیروئید و سایر مشکلات پزشکی معمولاً بر روی مادر انجام می‌شود که بعد از عبور از جفت به جنین می‌رسد. با این حال در بعضی موارد می‌توان دارو را با تزریق داخل عضلانی به ناحیه گلوئثال جنین و یا تزریق از طریق ورید نافی تجویز کرد.

جراحی جنین

به دلیل پیشرفت‌های اولتراسوند و روش‌های جراحی، انجام عمل جراحی بر روی جنین امکان‌پذیر شده است. با وجود این، به دلیل خطرهای موجود برای مادر، جنین و بارداری‌های بعدی، این روش‌ها تنها در مراکز دارای تیم‌های مجرب و تنها زمانی انجام می‌شوند که هیچ جایگزین مناسبی وجود نداشته باشد. دو روش جراحی جنین وجود دارد: **جراحی باز جنین (open fetal surgery)** که در آن رحم نمایان و باز شده و عمل مستقیماً بر روی جنین انجام می‌شود؛ **جراحی فتوسکوپیک (fetoscopic surgery)** که در آن برش‌های کوچکی از جدار شکم و رحم مادر زده می‌شود. جراحی باز در هفته‌های ۱۸ تا ۳۰ بارداری انجام می‌شود و برای ترمیم نقایص لوله عصبی، ناهنجاری‌های قلبی، فتق‌های دیافراگمی و سایر اختلالات به کار می‌رود. مداخلات جراحی برای نقایص لوله عصبی (شکل ۹-۱۱) منجر به کاهش بروز وابستگی به شنت‌های بطنی-صفاقی (ventriculoperitoneal shunts) و ناهنجاری کایری (Chairi malformation) [فتق مخچه به درون فورامن مگنوم] و بهبود مهارت‌های حرکتی و توانایی در راه رفتن می‌شود. بیشترین عامل خطر مربوط به این جراحی‌ها، زایمان زودرس است. میزان کلی مرگ و میر در این روش‌ها ۶ درصد است. فتوسکوپیک در موارد زیر به کار می‌رود: برای جایگذاری شنت‌ها در موارد انسداد مجاری ادراری؛ برطرف کردن مشکلات ایجاد شده توسط نوارهای آمیونی؛ برداشتن عروق غیرطبیعی مثل مواردی که در سندرم انتقال خون دوقلوها اتفاق می‌افتد؛ ترمیم فتق‌های دیافراگم. از آنجائی که جراحی فتوسکوپیک، نسبت به جراحی باز، کمتر تهاجمی است، خطرات پیش‌آمده کمتر است.

پیوند سلول‌های بنیادی و ژن درمانی

از آنجایی که جنین تا قبل از هفته ۱۸ بارداری قابلیت ایمنی خود را به دست نمی‌آورد، می‌توان بافت‌ها یا سلول‌ها را قبل از این زمان، بدون پس زده شدن آنها، پیوند زد. تحقیقات در این زمینه بر روی سلول‌های بنیادی خون‌ساز (hematopoietic stem

غربالگری قبل از تولد غیرتهاجمی

امروزه جداسازی سلول‌های جنین و DNA جنین از خون مادر جهت غربالگری ناهنجاری‌های ژنتیکی، امکان‌پذیر شده است. سلول‌های جنین می‌توانند ۴ تا ۶ هفته پس از شروع بارداری از سد جفتی عبور کنند که با انجام تکنیک‌های دورگه‌سازی درجای فلوئورسنت (FISH) و PCR می‌توان آنها را آنالیز کرد. البته، جداسازی تعداد کافی از این سلول‌ها از خون مادر مشکل است. اخیراً محققین بر روی قطعات در گردش DNA آزاد شده از سلول‌ها (circulating fragments of cell-free DNA: cfDNA) تمرکز کرده‌اند. این قطعات از سلول‌های تروفوبلاست جفتی که تحت آپوپتوز قرار می‌گیرند، منشأ گرفته‌اند. cfDNA، ۵ تا ۵۰ درصد از کل cfDNA موجود در پلاسمای مادر را تشکیل می‌دهند که با جداسازی و تعیین توالی آنها می‌توان به توالی کل ژنوم جنین دست پیدا کرد. در نتیجه، این آزمایش در مقایسه با غربالگری‌های استاندارد و معمول، بسیار تخصصی بوده و از ارزش پیش‌آگهی بالایی برای تشخیص آنوپلوئیدی (تریزومی ۱۳، ۱۸ و ۲۱) برخوردار است. در حال حاضر، این آزمایش برای غربالگری استفاده می‌شود، به طوری که در صورت مثبت نتیجه آن، باید بررسی‌های بیشتری جهت تأیید نتیجه با CVS و آمنیوسنتز انجام شود. با این وجود، محققین بر این باور هستند که cfDNA جایگزین روش‌های تهاجمی موجود خواهد شد.

■ درمان جنین

انتقال خون جنین

در موارد آنمی (کم‌خونی) جنینی که به واسطه آنتی‌بادی‌های مادری یا سایر علل ایجاد می‌شود، می‌توان انتقال خون به جنین را انجام داد. اولتراسوند برای هدایت وارد کردن سوزن به ورید طناب نافی به کار می‌رود و خون مستقیماً به جنین منتقل می‌شود.

درمان پزشکی و دارویی جنین

درمان عفونت‌ها، آریتمی‌های قلبی جنین، عملکرد کاهش یافته

DNA (cfDNA) آزاد شده از سلول‌های تروفوبلاست در حال مرگ استفاده می‌شود. با تعیین توالی این قطعات می‌توان به تشخیص ناهنجاری‌ها رسید. امروزه، NIPS یک روش غربالگری است و در صورت مثبت‌بودن نتیجه آن باید روش‌های تهاجمی جهت تأیید تشخیص، انجام گیرد. آمنیوستزیس یک روش تهاجمی است که در آن یک سوزن وارد حفره آمنیون شده و از مایع آمنیون نمونه‌برداری می‌شود. این مایع را می‌توان از نظر بیوشیمیایی آنالیز کرد. همچنین با انجام این کار، سلول‌هایی برای کشت و آنالیز ژنتیکی فراهم می‌گردد. **نمونه‌برداری از پرزهای کوریونی (CVS)**، آسپیره کردن نمونه بافتی به طور مستقیم از جفت جهت تهیه سلول برای آنالیز ژنتیکی است. **کوردوستزیس (نمونه‌برداری از خون نافی با عبور از پوست [PUBS])** آزمایش تهاجمی دیگری است که در آن سوزن وارد طناب نافی در رحم شده و نمونه خونی برداشته می‌شود. سلول‌های خونی به دست آمده در این روش را می‌توان برای آنالیز سیتولوژیک و تشخیص بیماری‌های هماتولوژیک به کار برد. **روش‌های تهاجمی مثل آمنیوستزیس، CVS و PUBS** برای زنانی با خطر بالا برای تولد نوزادان مبتلا به ناهنجاری پیشنهاد می‌شود. این خطرها شامل موارد زیر است: (۱) سن بالای مادر (۳۵ سال و بالاتر)؛ (۲) سابقه فامیلی ناهنجاری‌های ژنتیکی؛ (۳) بیماری مادر مثل دیابت؛ (۴) اولتراسوند یا آزمایش غربالگری سرم غیرطبیعی.

پزشکی نوین همچنین جنین را یک بیمار در نظر می‌گیرد به طوری که می‌توان درمان‌هایی مثل تزریق خون، تجویز دارو برای بیماری‌ها، جراحی جنین و ژن درمانی را بر روی جنین‌ها انجام داد. جراحی جنین به دو روش انجام می‌شود: (۱) **جراحی باز** جنین که در آن رحم برش زده می‌شود تا نقص لوله عصبی جنین، ناهنجاری‌های قلبی، فتق‌های دیافراگمی و سایر نقایص ترمیم شوند؛ (۲) **فتوسکوپي** که نسبت به جراحی باز کمتر تهاجمی بوده و خطر کمتری دارد. در فتوسکوپي یک اندوسکوپ به کار می‌رود و در موارد زیر استفاده می‌شود. جایگذاری شنت‌ها، نوارهای آمیونوتومی شدید، ترمیم فتق‌های دیافراگمی کمتر شدید.

پیش‌سش‌ها

۱. آمنیوستزیس سطح بالای AFP را نشان می‌دهد. تشخیص افتراقی شامل چیست و چگونه می‌توان تشخیص قطعی داد؟

cells) برای درمان نقص ایمنی و اختلالات هماتولوژیک متمرکز شده است. ژن درمانی (gene therapy) برای بیماری‌های متابولیک ارثی مثل تائ-ساکس (Tay-Sachs) و فیروز کیستیک (cystic fibrosis) نیز تحت بررسی و تحقیق است.

خلاصه

عوامل مختلف (جدول ۹-۱) و فاکتورهای ژنتیکی ایجادکننده اختلالات مادرزادی شناسایی شده‌اند و تقریباً در ۳ درصد همه نوزادان زنده متولد شده، نقایص مادرزادی رخ خواهد داد. عوامل ایجادکننده نقایص مادرزادی شامل ویروس‌هایی مثل سرخچه، زیکا و سیتومگالوویروس؛ تشعشعات؛ داروهایی مثل تالیدومید، آمینوپترین، ضد تشنج‌ها، ضد جنون‌ها و ترکیبات ضد اضطراب؛ مواد مخدر موجود در جامعه مثل سیگار، ماری‌جوآنا و الکل؛ هورمون‌هایی مثل دی‌اتیل‌بسترول (DES) و دیابت مادری هستند. اثرات تراژوژن‌ها به ژنوتیپ مادر و جنین، مرحله‌ای از تکوین که جنین در معرض این عوامل قرار می‌گیرد و میزان و مدت زمان در معرض بودن بستگی دارد. اصلی‌ترین ناهنجاری‌ها در طول دوره امبریونزیز (دوره تراژوژنیک؛ هفته‌های سوم تا هشتم) ایجاد می‌شود. با این وجود، طیف وسیعی از نقایص مادرزادی می‌توانند در طی دوره **تشکیل محورها** بدن در هفته‌های اول و دوم اتفاق بیفتند (شکل ۹-۲). حتی پس از هفته هشتم، جنین در معرض آسیب‌ها بوده و هیچ دوره بارداری خالی از خطر برای محصول بارداری نیست. **پیشگیری** بسیاری از نواقص مادرزادی امکان‌پذیر است اما به شروع اقدامات پیشگیرانه قبل از بارداری و افزایش آگاهی پزشکان و مادران از این خطرها بستگی دارد.

روش‌های مختلفی برای ارزیابی رشد وضعیت تکوین جنین در دسترس هستند. **اولتراسوند** می‌تواند به دقت پارامترهای سن و رشد جنین و بسیاری از ناهنجاری‌ها را مشخص کند. **غربالگری سرم مادر برای آلفا فیتوپروتئین (AFP)** و سایر مارکرها می‌تواند وجود نقص لوله عصبی یا سایر ناهنجاری‌ها را نشان کند. ترکیب غربالگری سرم مادری و اولتراسوند برای تشخیص شفاف بودن پشت گردنی برای تشخیص سندرم داون و سایر ناهنجاری‌های کروموزومی استفاده می‌شود. غربالگری سرم مادر به عنوان یک تکنیک **غربالگری پیش از تولد غیرتهاجمی** (noninvasive prenatal screening: NIPS) محسوب می‌شود که از آن برای جداسازی قطعات

می‌کند. آیا کار او صحیح است؟

۶. خانم جوانی که قصد بارداری دارد اسید فولیک و سایر ویتامین‌ها را استفاده می‌کند. آیا او نیاز به چنین مکملی دارد و اگر نیاز دارد می‌بایست در چه زمانی و به چه مقداری آنها را مصرف کند؟

۷. خانم جوانی که به دیابت وابسته به انسولین مبتلا است، قصد بارداری دارد و در مورد احتمال اثرات مضر بیماری خود بر روی کودک متولد نشده‌اش نگران است. آیا نگرانی‌های او به جا است؟ پیشنهاد شما چیست؟

۲. تقریباً ۸ هفته از بارداری خانمی ۴۰ ساله می‌گذرد. تست‌های موجود برای تعیین اینکه کودک سندرم داون دارد، چیست؟ خطرهای مزایای هر روش چیست؟
۳. چرا تعیین وضعیت نوزاد پیش از تولد مهم است؟ چه عوامل مادری یا خانوادگی نگرانی شما را راجع به سلامت نوزاد متولد نشده بیشتر می‌کند؟
۴. چه عواملی عمل ترانوزن‌ها را تحت تأثیر قرار می‌دهند.
۵. خانمی جوان که در هفته سوم حاملگی، دچار تب ۱۰۴ درجه فارنهایت شده است، به دلیل ترس از آسیب رساندن داروها به کودکش از مصرف دارو خودداری



شکل ۱۱-۹. جراحی باز جنین بر روی جنین مبتلا به اسپینابیفیدا. رحم برش زده شده و جنین جهت عمل جراحی، مستقیماً در دسترس قرار گرفته است.



جنین شناسی دستگاه‌های بدن

اسکلت محوری



شرکت می‌کنند. در بعضی استخوان‌ها مثل استخوان‌های پهن جمجمه، مزانشیم موجود در درم مستقیماً به استخوان تمایز می‌یابد. به این روش، استخوانی‌شدن داخل غشایی (intramembranous ossification) گفته می‌شود (شکل ۱۰-۲). با وجود این، در بیشتر استخوان‌ها، سلول‌های مزانشیمی ابتدا به مدل‌های غضروف هیالین (شفاف) تبدیل می‌شوند که غضروف نیز به نوبه خود با استخوانی‌شدن داخل غضروبی (endochondral ossification)، تبدیل به استخوان می‌شود (شکل ۱۰-۳). در بخش‌های بعدی راجع به تکوین اکثر ساختارهای استخوانی مهم و برخی از ناهنجاری آنها بحث خواهد شد.

■ جمجمه

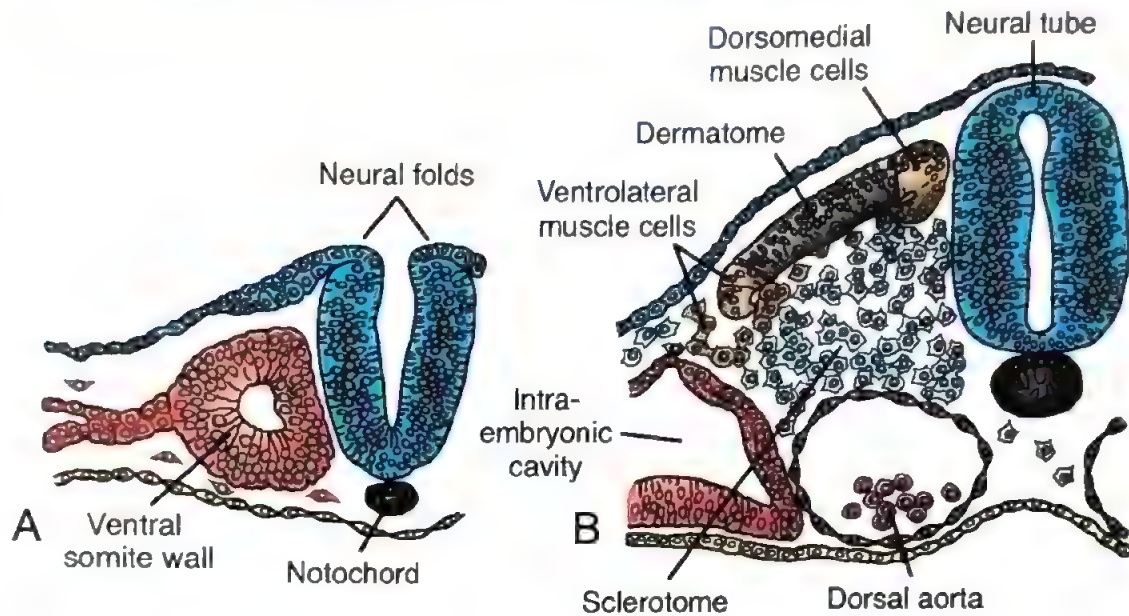
جمجمه (skull) را می‌توان به دو قسمت تقسیم کرد: نوروکراتیوم (neurocranium) که یک جعبه محافظ در اطراف مغز می‌سازد و ویسروکراتیوم (viscerocranium) که اسکلت صورت را تشکیل می‌دهد.

نوروکراتیوم

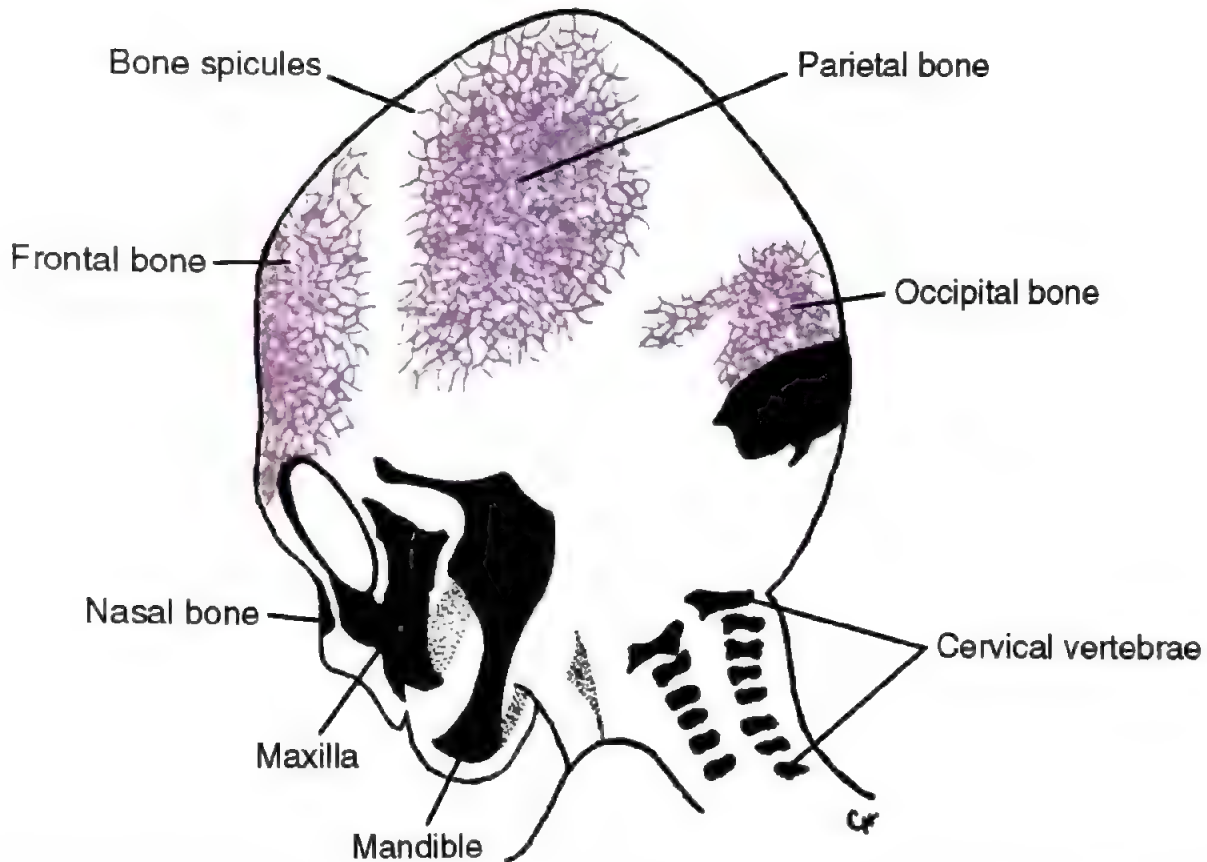
نوروکراتیوم برای درک راحت‌تر به دو بخش تقسیم می‌شود: (۱) بخش غشایی (membranous part) متشکل از استخوان‌های پهن که مغز را به شکل یک گنبد (vault) در بر گرفته‌اند و (۲) بخش غضروبی (cartilaginous part) یا کندروکراتیوم (chondrocranium) که استخوان‌های قاعده جمجمه را می‌سازد.

اسکلت محوری (axial skeleton) شامل جمجمه، ستون مهره‌ها، دنده‌ها و استرنوم است. به طور کلی دستگاه اسکلتی (skeletal system) از مزودرم کنار محوری و صفحه جانبی (لایه جداری) و از ستیغ عصبی ایجاد می‌شود. مزودرم کنار محوری یک مجموعه سگمانته (قطعه قطعه) بافتی را ایجاد می‌کند که مثل آجر در هر طرف لوله عصبی بر روی هم چیده شده‌اند. این قطعات در ناحیه سری، سومیتومر (somitomer) و از ناحیه پس‌سری به سمت دم، سومیت (somite) نامیده می‌شوند. سومیت‌ها به یک بخش شکمی - داخلی تحت عنوان اسکلروتوم (sclerotome) و یک بخش پشتی - طرفی به اسم درمومیوتوم (dermomyotome) تمایز می‌یابند. در پایان هفته چهارم، سلول‌های اسکلروتوم پلی‌مورف (چندشکلی) شده و بافت درهم تنیده سستی به نام مزانشیم (mesenchyme) یا بافت همبند رویانی (embryonic connective tissue) را می‌سازند (شکل ۱۰-۱). ویژگی سلول‌های مزانشیمی، مهاجرت و تمایز در مسیرهای متعدد است. این سلول‌ها می‌توانند به فیبروبلاست، کندروبلاست یا استئوبلاست (سلول‌های سازنده استخوان) تبدیل شوند.

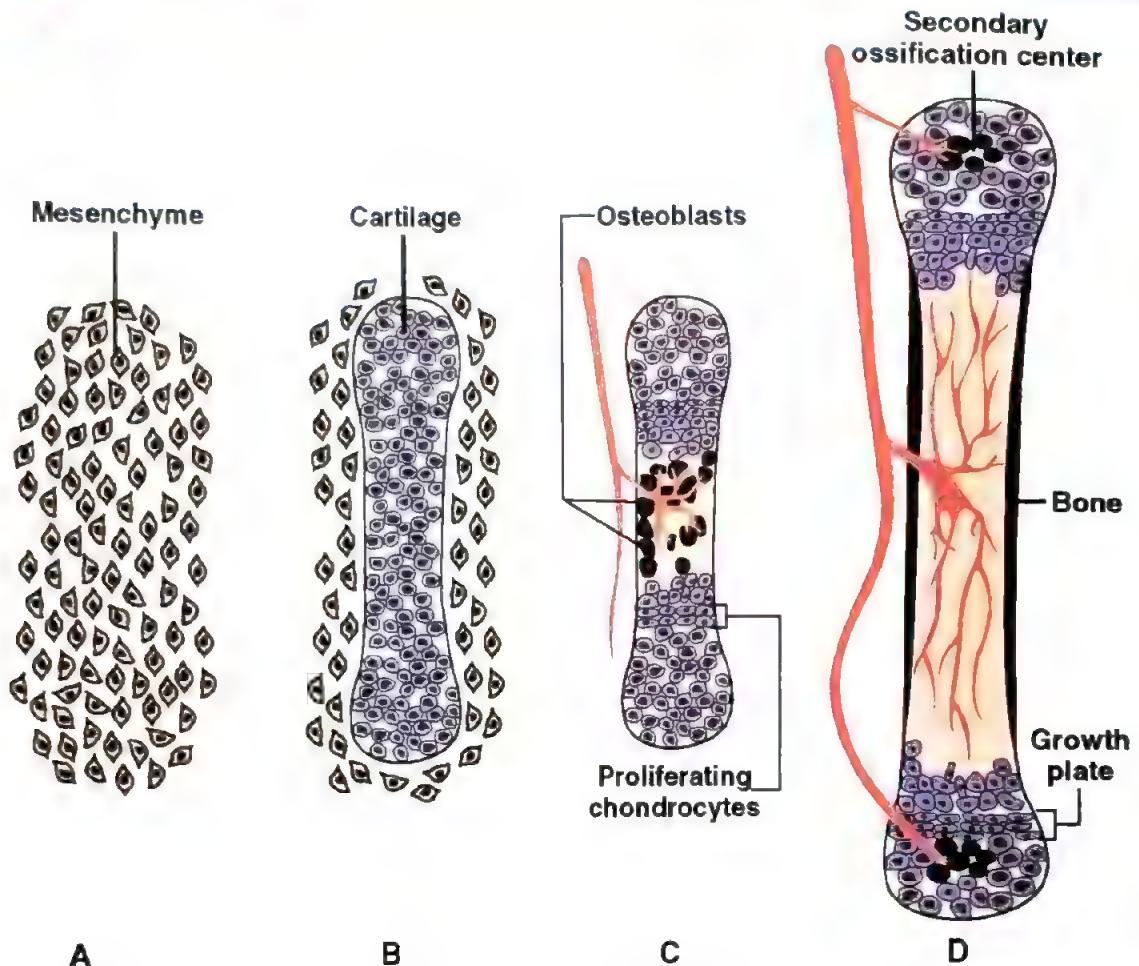
توانایی استخوان‌سازی مزانشیم به سلول‌های اسکلروتوم محدود نشده است، بلکه در لایه جداری (سوماتیک) مزودرم صفحه جانبی جدار بدن نیز اتفاق می‌افتد. این لایه از سلول‌های مزودرمی در ساخت استخوان‌های کمربندهای لگنی و شانه‌ای، اندام‌ها و استرنوم شرکت می‌کنند. سلول‌های ستیغ عصبی در ناحیه سر نیز به مزانشیم تمایز یافته و در ساخت استخوان‌های صورت و جمجمه شرکت می‌کنند. سومیت‌ها و سومیتومرهای پس‌سری (اکسیپیتال) نیز در ساخت بقیه بخش‌های جمجمه



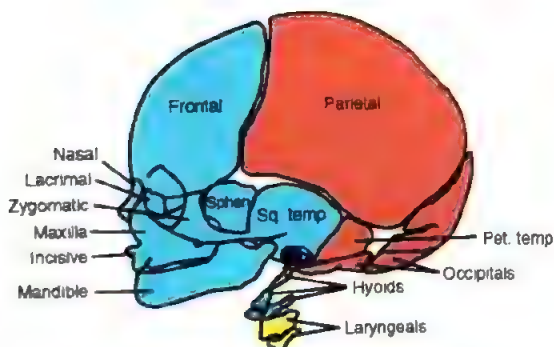
شکل ۱-۱۰ تکوین سومیت. ۱. سلول‌های مزودرم کنار محوری اطراف یک حفره کوچک آرایش می‌یابند. B. در نتیجه تمایز بیشتر، سلول‌ها در جدار شکمی - داخلی، آرایش اپی‌تلیومی خود را از دست داده و مزانشیمی می‌شوند. در مجموع، به این سلول‌ها اسکروتوم گفته می‌شود. سلول‌ها در نواحی شکمی - طرفی و پشتی - داخلی، سلول‌های عضلانی را ساخته و همچنین به زیر مابقی اپی‌تلیوم پشتی (درماتوم) مهاجرت می‌کنند تا میوتوم را بسازند.



شکل ۲-۱۰ استخوان‌های جمجمه جنین ۳ ماهه که نحوه گسترش تیغه‌های استخوانی (bone spicules) را از مراکز استخوان‌سازی اولیه در استخوان‌های پهن جمجمه نشان می‌دهد.



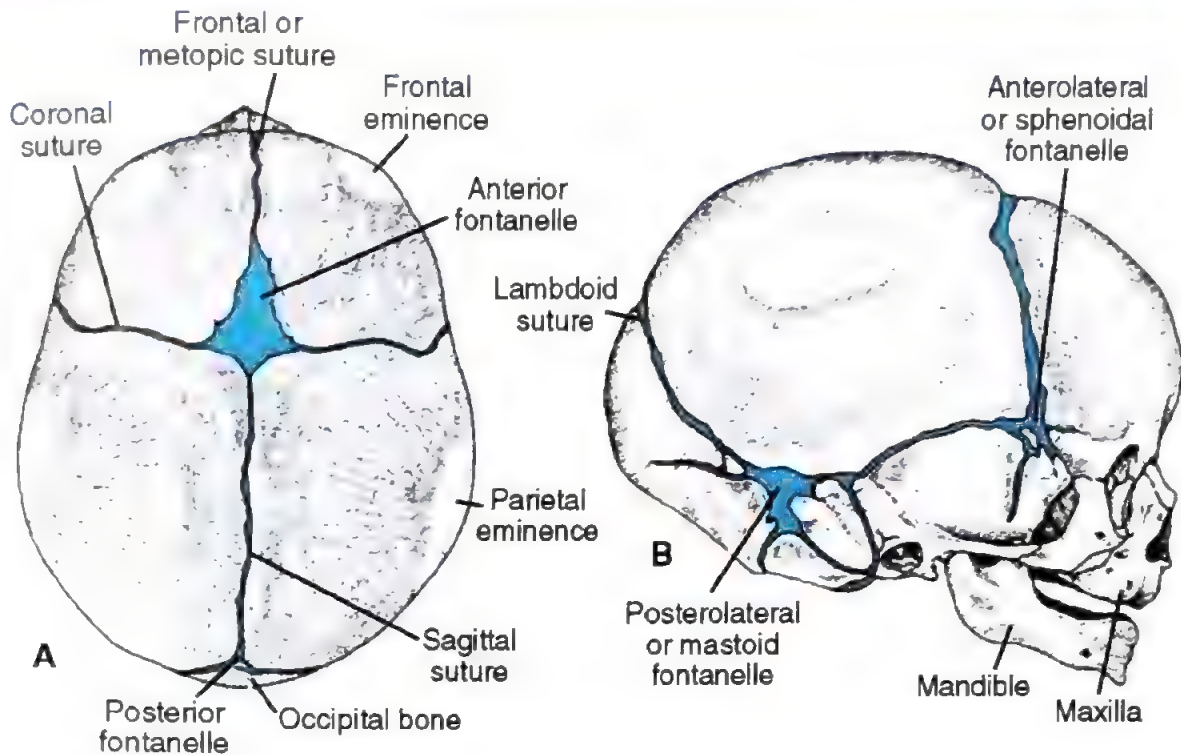
شکل ۱۰-۳. ۱. تشکیل درون غضروفی استخوان. ۲. سلول‌های مزانشیمی شروع به تراکم و تمایز به کندروسیت‌ها می‌کنند. ۳. کندروسیت‌ها یک الگوی غضروفی برای استخوان آینده می‌سازند. ۴. عروق خونی به مراکز الگوی غضروفی هجوم آورده و استئوبلاست‌ها (سلول‌های سیاه) را به آنجا می‌برند و تزاید سلول‌های کندروسیتی را به انتهاهای (ابی‌فیزهای) استخوان‌ها محدود می‌کنند. کندروسیت‌های سمت تنه (دیافیز)، دچار هایپرتروفی و آپوتوز می‌شوند، به طوری که ماتریکس اطراف را نیز مینرالیزه [معدنی] می‌کنند. استئوبلاست‌ها به ماتریکس مینرالیزه شده متصل می‌شوند و ماتریکس استخوانی را رسوب می‌دهند. بعداً همان طور که عروق خونی به ابی‌فیز هجوم می‌آورند، مراکز استخوان‌سازی ثانویه شکل می‌گیرند. رشد استخوان‌ها با تکثیر کندروسیت‌ها در صفحات رشد حفظ می‌شود.



شکل ۱۰-۴. ساختارهای اسکلتی سر و صورت. مزانشیم این ساختارها از سلول‌های ستیغ عصبی (آبی)، مزودرم کنار محوری (سومیت‌ها و سومیتومرها) (قرمز) و مزودرم صفحه جانبی (زرد) مشتق شده است.

نوروکراتیوم غشایی

بخش غشایی مجموعه از سلول‌های ستیغ عصبی و مزودرم کنار محوری (همان طور که در شکل ۱۰-۴ نشان داده شده است) مشتق می‌شود. مزانشیم از این دو منبع مغز را احاطه کرده و با روش استخوانی شدن داخل غشایی استخوانی می‌شود. نتیجه این امر، شکل‌گیری تعدادی از استخوان‌های غشایی پهن است که با وجود تیغه‌های استخوانی سوزنی شکل (needle-like bone spicules) مشخص می‌شوند. این تیغه‌ها به طور پیشرونده‌ای از مراکز استخوانی شدن اولیه به سمت محیط کشیده می‌شوند (شکل ۱۰-۲). با رشد بیشتر در طی دوران



شکل ۵-۱۰. جمجمه نوزاد از نمای فوقانی (A) و از سمت راست (B) به ملاج‌های قدامی و خلفی و درزها توجه کنید. ملاج خلفی حدود سه ماه بعد از تولد و ملاج قدامی حدود نیمه سال دوم پس از تولد بسته می‌شود. بسیاری از درزها در دوران بزرگسالی ناپدید می‌شوند.

غشایی باقی می‌مانند. استخوان‌های کاسه سر جمجمه باید از تولد به رشد خود ادامه می‌دهند (عمدتاً به دلیل اینکه مغز رشد می‌کند). با وجود اینکه کودک ۵ تا ۷ ساله تقریباً همه ظرفیت جمجمه‌ای (cranial capacity) خود را کسب کرده است ولی برخی از درزها تا دوران بلوغ باز باقی می‌مانند. در اولین سال‌های بعد از تولد، لمس ملاج قدامی می‌تواند اطلاعات باارزشی از پیشرفت روند طبیعی استخوانی شدن جمجمه و فشار داخل جمجمه‌ای (intracranial pressure) طبیعی فراهم کند. در اکثر موارد، ملاج قدامی در ۱۸ ماهگی و ملاج خلفی در ماه‌های اول تا دوم پس از تولد بسته می‌شوند.

نوروکراتیوم غضروفی یا کندروکراتیوم

نوروکراتیوم غضروفی یا کندروکراتیوم جمجمه در ابتدا از تعدادی از غضروف‌های مجزا تشکیل شده است. غضروف‌هایی که در جلوی حد سری (rostral limit) نوتوکورد (یعنی در سطح غده هیپوفیز در مرکز زین ترکی خاتمه می‌یابند) قرار دارند، از سلول‌های ستیغ عصبی مشتق شده‌اند و کندروکراتیوم پره‌کوردال (prechordal chondrocranium) را می‌سازند. ولی آنهایی که در خلف این حد قرار گرفته‌اند، از

زندگی جنینی و بعد از تولد، استخوان‌های غشایی با قرارگیری لایه‌های جدید بر روی سطح بیرونی و بازجذب استئوکلاستی همزمان از درون، بزرگ می‌شوند.

جمجمه نوزاد

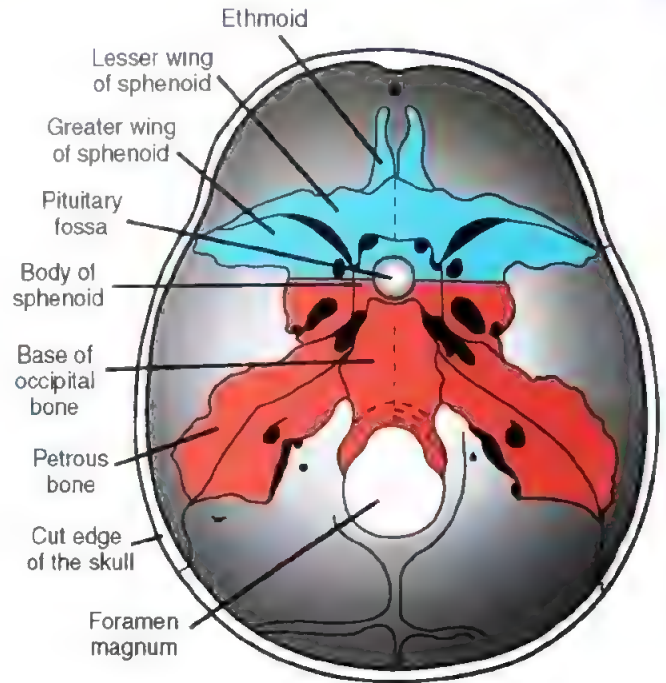
در هنگام تولد، استخوان‌های پهن جمجمه توسط درزهای باریکی از جنس بافت همبند یعنی درزها (suture) از هم جدا هستند. در نقاطی که بیش از دو استخوان به هم می‌رسند، درزها پهن بوده و ملاج (fontanelle) را به وجود می‌آورند (شکل ۵-۱۰). بزرگ‌ترین آنها، ملاج قدامی است که در محل به هم رسیدن دو استخوان پرییتال (آهیانه‌ای) و دو استخوان فرونتال (پیشانی) قرار دارد. درزها و ملاج‌ها باعث می‌شوند که استخوان‌های جمجمه در حین تولد با هم همپوشانی داشته باشند [حالت‌پذیری (molding)]. کمی بعد از تولد، استخوان‌های غشایی به مکان‌های اولیه خود باز می‌گردند و جمجمه ظاهری بزرگ و گرد پیدا می‌کند. در حقیقت، اندازه کاسه سر (vault) در مقایسه با ناحیه کوچک صورت، بزرگ است (شکل ۵B-۱۰).

درزها و ملاج برای مدت قابل ملاحظه‌ای بعد از تولد

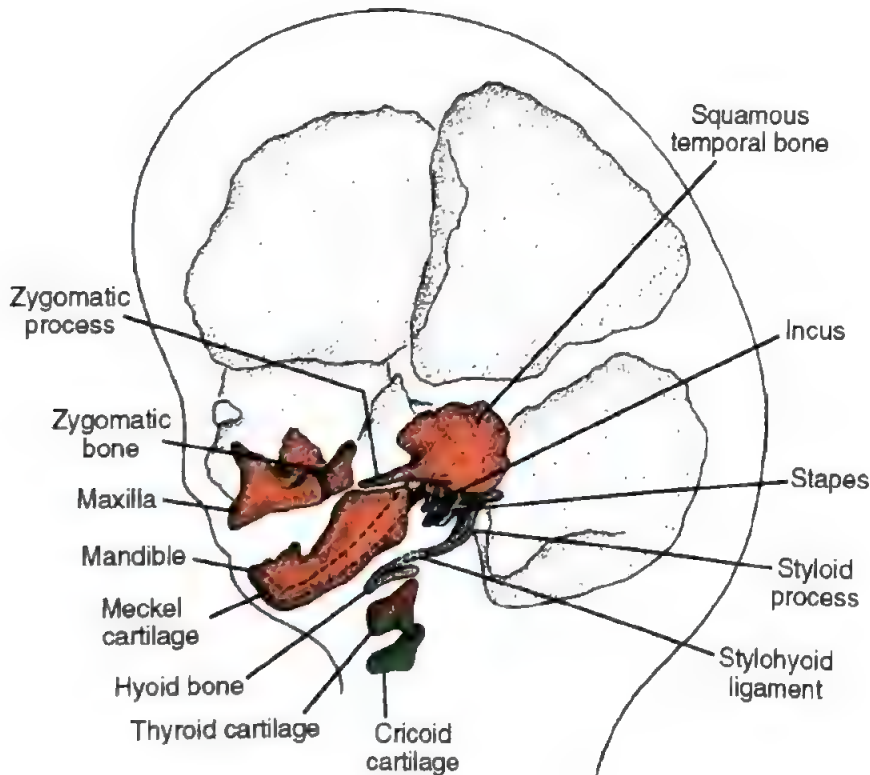
اسکلروتوم‌های پس‌سری ایجاد شده از مزودرم کنار محوری مشتق می‌شوند و کندروکرانیوم (chordal کوردال) (chondrocranium) را می‌سازند. قاعده جمجمه با پیوستن این غضروف‌ها به هم تشکیل می‌شود و با استخوانی‌شدن داخل غضروفی استخوانی می‌گردد (شکل‌های ۱۰-۳ و ۱۰-۶).

ویسروکرانیوم

ویسروکرانیوم شامل استخوان‌های صورت است و عمدتاً از دو قوس حلقی اول ایجاد می‌شود (فصل ۱۷ را ببینید). بخش پشتی قوس اول، زائده ماگزیلاری (maxillary process) نام دارد که در جلو تا زیر ناحیه چشم کشیده شده و به فک فوقانی (maxilla)، استخوان گونه‌ای (zygomatic bone) و بخشی از استخوان گیجگاهی (temporal bone) تبدیل می‌شود (شکل ۱۰-۷). بخش شکمی یا زائده مندیبولار (mandibular process) (Meckel مکل غضروف مکل) (cartilage) است. مزانشیم اطراف غضروف مکل فشرده شده و با استخوانی شدن داخل غشایی، استخوانی می‌شود تا مندیبل (فک تحتانی) را بسازد. غضروف مکل به جز در قسمت رباط اسفنومندیبولار (sphenomandibular ligament) ناپدید می‌شود. انتهای پشتی (لبه پشتی) زائده مندیبولار همراه با انتهای پشتی قوس حلقی دوم، بعداً به استخوانچه‌های سندان



شکل ۱۰-۶. نمای پشتی کندروکرانیوم یا قاعده جمجمه در بالغین که استخوان‌های ساخته شده با روش استخوانی‌شدن داخل غضروفی را نشان می‌دهد. استخوان‌هایی که بخش سری‌تر نسبت به نیمه سری زین ترکی را می‌سازند، از سلول‌های ستیغ عصبی منشأ گرفته‌اند و در تشکیل کندروکرانیوم پره‌کوردی (در جلوی نوتوکورد) (آبی) شرکت می‌کنند. استخوان‌هایی که خلف این بخش را می‌سازند، از مزودرم کنار محوری (کندروکرانیوم کوردال) (قرمز) منشأ می‌گیرند.



شکل ۱۰-۷. نمای طرفی ناحیه سر و گردن جنین مسن‌تر که مشتقات غضروف‌های قوسی شرکت‌کننده در ساخت استخوان‌های صورت را نشان می‌دهد.

(شکل ۴-۱۰).

در ابتدا، صورت در مقایسه با نوروکراتیوم کوچک است. این حالت به دلیل (۱) نبود سینوس‌های هوایی پاراناژال (اطراف بینی) و (۲) اندازه کوچک استخوان‌ها به ویژه فک‌ها می‌باشد. با ظهور دندان‌ها و تکوین سینوس‌های هوایی، صورت ویژگی کودکانه خود را از دست می‌دهد.

(incus)، چکشکی (malleus) و رکابی (stapes) تبدیل خواهند شد (شکل ۷-۱۰). استخوانی شدن این سه استخوانچه در ماه چهارم آغاز می‌گردد و اولین استخوان‌هایی هستند که کاملاً استخوانی می‌شوند. مزانشیم جهت ساخت استخوان‌های صورت که شامل استخوان‌های بینی (nasal) و اشکی (lacrimal) است، از سلول‌های ستیغ عصبی مشتق می‌شود.

نکات بالینی

(craniosynostosis) نامیده می‌شوند که در ۱ مورد از هر ۲۵۰۰ تولد زنده اتفاق می‌افتند و ویژگی بیش از ۱۰۰ سندرم ژنتیکی هستند. تنظیم رشد و بسته شدن درزها به خوبی مشخص نشده ولی ممکن است برهم کنش بین مرزهای سلول‌های ستیغ عصبی - سلول مزودرمی (neural crest-mesoderm cell boundaries) در این روند دخیل باشد. برای مثال سلول‌های ستیغ عصبی استخوان‌های فرونتال را می‌سازند در حالی که مزودرم کنار محوری، استخوان‌های پاریتال و مزانشیم سست در درزهای کروئال را به وجود می‌آورد. همچنین سلول‌های ستیغ عصبی در بین استخوان‌های پرییتال مهاجرت کرده و اولین بخش درز ساژیتال را می‌سازد. پیام‌رسانی مولکولی در این مرزها، تکثیر و تمایز سلولی را تنظیم می‌کند. برای مثال *EFNB1* مولکول ephrin-B1 (که یک لیگاند برای گیرنده‌های EphB است) را کد می‌کند. این مولکول باعث می‌شود تا سلول‌ها همدیگر را پس بزنند (از هم فاصله بگیرند). این روند یک فعالیت ضد چسبندگی مهم برای جلوگیری از زود بسته شدن درزها می‌باشد. جهش‌هایی که منجر به از بین رفتن عملکرد *EFNB1* می‌شود، باعث ایجاد سندرم **جـمـجـمـه‌ای - پیشانی - بینی** (craniofrontonasal syndrome) می‌گردد. از علائم این سندرم سین استوزیس درز کروئال و هایپرتلوریسم (hypertelorism) است. تکثیر سلول‌های ستیغ عصبی در استخوان‌های فرونتال تا حدی توسط عوامل رونویسی *MSX2* و *TWIST1* (که همراه با هم در مسیرهای موازی عمل می‌کنند) تنظیم می‌شود. جهش‌های *MSX2* باعث ایجاد کرانیوسینوستوزیس نوع **بوستون** (Boston-type craniosynostosis) می‌شود که در آن تعدادی از درزها تحت تأثیر قرار می‌گیرند. ولی جهش در *TWIST1* باعث سندرم **ساتره - کوتزن**

نواقص کرانیوفاسیال (جمجمه‌ای - صورتی) و دیس‌پلازی اسکلتی

سلول‌های ستیغ عصبی

سلول‌های ستیغ عصبی منشأ گرفته از نورواکتودرم، اسکلت صورت و بخشی از جمجمه را می‌سازند. همچنین این سلول‌ها هنگام ترک اکتودرم عصبی (نورواکتودرم)، جمعیت آسیب‌پذیری هستند و مورد هدف تراتوژن‌ها قرار می‌گیرند. بنابراین تعجب‌آور نیست که ناهنجاری‌های جمجمه‌ای - صورتی (craniofacial defects)، نواقص شایع هنگام تولد باشند (فصل ۱۷ را ببینید).

کرانیوشیزی

در بعضی موارد، کاسه سر (cranial vault) تشکیل نمی‌شود (کرانیوشیزی [cranioschisis]) و بافت مغز که در معرض مایع آمنیون قرار می‌گیرد، تحلیل رفته و آننسفال (anencephaly) ایجاد می‌شود. کرانیوشیزی به دلیل نقص در بسته شدن سوراخ عصبی (نوروپور) سری ایجاد می‌شود (شکل ۸-۱۰). کودکان با چنین نواقص مغزی و جمجمه‌ای شدید، نمی‌توانند زنده بمانند. کودکان با نواقص نسبتاً کوچک در جمجمه که در آنها مننژها و/یا بافت مغزی بیرون زده‌اند (که به ترتیب **مننگوسل کرانیال** و **مننگوانسفالوسل** نامیده می‌شوند) را می‌توان با موفقیت درمان کرد (شکل ۸-۱۰). در چنین مواردی وسعت نواقص نورولوژیک به مقدار آسیب بافت مغز بستگی دارد.

کرانیوسینوستوزیس

دسته مهم دیگری از ناهنجاری‌های جمجمه‌ای در اثر بسته شدن زودرس یک یا چند درز ایجاد می‌شود. این ناهنجاری‌ها در مجموع تحت عنوان **کرانیوسینوستوزیس**



شکل ۸-۱۰. A. کودک مبتلا به آنسفالی. چین‌های عصبی سری برجسته نشده و با هم یکی نشده‌اند. سورخ عصبی (نوروپور) سری نیز باز باقی مانده است. جمجمه شکل نگرفته و بافت مغزی تحلیل رفته است. B. بیمار مبتلا به مننگوسل. این ناهنجاری نسبتاً شایع را می‌توان به طور موفقیت‌آمیز ترمیم کرد.

ناحیه پس سری (اکسیپیتال) بیان می‌شود. در کل، FGFR2، تکثیر را افزایش می‌دهد و FGFR1 تمایز استخوان‌سازی را پیش می‌برد، در حالی که نقش FGFR3 مشخص نیست. جهش در این گیرنده‌ها (که اغلب به صورت جابجایی یک اسید آمینه منفرد اتفاق می‌افتد) به انواع خاصی از کرانئوسینوستوزیس (FGFR1، FGFR2 و FGFR3) و شکل‌های مختلفی از دیس‌پلازی اسکلتی (skeletal [FGFR3] dysplasia) ربط داده شده است (جدول ۱۰-۱).

شکل جمجمه بسته به اینکه کدام یک از درزها زود بسته شود، متفاوت است. زود بسته شدن درز ساژیتال (۵۷ درصد موارد) باعث پهن شدن ناحیه پیشانی (فرونال) و پس سری (اکسیپیتال) شده و جمجمه دراز و باریک [اسکافوسفالی (scaphocephaly)] می‌شود (شکل ۹-۱۰). زود بسته شدن درز کروئال (۲۰ تا ۲۵ درصد موارد) باعث به وجود آمدن جمجمه کوتاه می‌شود. این حالت پراکی سفالی (brachycephaly) نام دارد (شکل ۱۰A-۱۰). اگر درزهای کروئال به طور زودرس در یک سمت بسته شوند، جمجمه به طور نامتقارن پهن شده و حالت پلاجیوسفالی (plagiocephaly) به وجود می‌آید (شکل ۱۰B,C-۱۰).

(Saethre-Chotzen syndrome) می‌شود. در این سندرم سین استوزیس درز کروئال و پلی‌داکتیلی دیده می‌شود.

عوامل رشد فیبروبلاستی (fibroblast growth factors: FGFRs و گیرنده‌های عوامل رشد فیبروبلاستی (fibroblast growth factors receptors: FGFRs)) تکوین دستگاه اسکلتی دارند. خانواده FGF و گیرنده آنها اعضای متعددی دارند. این عوامل همراه با هم حوادث سلولی که شامل تکثیر، تمایز و مهاجرت است را تنظیم می‌کنند. پیام‌رسانی، توسط گیرنده‌ها واسطه‌گری می‌شود. این گیرنده‌ها، گیرنده‌های تیروزین کینازی عرض غشایی (transmembrane tyrosine kinase receptors) هستند که هر کدام از آنها سه بخش دارند: جایگاه‌های ایمونوگلوبولینی خارج سلولی (extracellular immunoglobulin domains)، یک قطعه عرض غشایی (ترانس‌ممبران) و یک بخش تیروزین کیناز (tyrosine kinase domain) سیتوپلاسمی. FGFR1 و FGFR2 همراه با هم در نواحی پیش‌استخوانی و پیش‌غضروفی که شامل ساختارهای جمجمه‌ای - صورتی هستند، بیان می‌شوند. FGFR3 در صفحات رشد غضروفی استخوان‌های بلند و در

ژن	کروموزوم	ناهنجاری	فنوتیپ
<i>FGFR1</i>	8p12	سندرم فایفر (Pfeiffer)	کرائیوسینوستوزیس، انگشتان شست بزرگ دست و پا، جمع‌همه برگ شبدری، صورت کمتر تکوین یافته
<i>FGFR2</i>	10q26	سندرم فایفر سندرم آپرت (Apert)	مشابه کرائیوسینوستوزیس، صورت کمتر تکوین یافته، سین داکتیلی قرینه دست‌ها و پاها
		سندرم جکسون-وایس (Jackson-Weiss)	کرائیوسینوستوزیس، صورت کمتر تکوین یافته، اختلالات پا، دست‌ها معمولاً درگیر نمی‌شوند
		سندرم کروزون (Crouzon)	کرائیوسینوستوزیس، صورت تکوین نیافته، نقایص در دست و پا مشاهده نمی‌شود
<i>FGFR3</i>	4p16	آکندروپلازی (ACH)	کوتولگی با اندام کوتاه، صورت تکوین نیافته
		دیسپلازی تاناتوفور (نوع I)	فمورهای کوتاه خمیده، همراه یا بدون جمع‌همه برگ شبدری
		دیسپلازی تاناتوفور (نوع II)	فمورهای نسبتاً بلند، جمع‌همه شدیداً برگ شبدری
		هیپوکندروپلازی	اشکال خفیف‌تر آکندروپلازی با ظاهر طبیعی سر و صورت
<i>MSX2</i>	5q35	کرائیوسینوستوزیس نوع بوستون	کرائیوسینوستوزیس
<i>TWIST</i>	7p21	سندرم ساتره-کوژن (Saethre-Chotzen)	کرائیوسینوستوزیس، هیپوپلازی وسط صورت، شکاف کام، اختلالات مهره، ناهنجاری‌های دست و پا
<i>HOXA13</i>	7p15	سندرم دست-پا-تناسلی (hand-foot-genital)	انگشتان کوچک و کوتاه، رحم تقسیم شده، هیپوسپادیاس
<i>HOXD13</i>	2q31	چند انگشت بهم چسبیده (synpolydactyly)	انگشتان متعدد و متصل بهم
<i>TBX5</i>	12q24.1	نقایص اندام فوقانی و قلب	نقایص انگشتان، فقدان رادیوس، هیپوپلازی استخوان اندام‌ها، نقایص دیواره دهلیزی و بطنی، ناهنجاری‌های هدایتی
<i>COL1A1</i> و <i>COL1A2</i>	7q21 و 17q21	نقایص اندام، صلبیه آبی	کوتاهی، خمیدگی و معدنی شدن اندک استخوان‌های دراز، صلبیه آبی
<i>Fibrillin (FBN1)</i>	15q15-21	سندرم مارفان (Marfan)	اندام‌ها و صورت بلند، نقایص استرنوم (قفسه سینه کیوتری و قیفی شکل)، اتساع و دولایه (شکافته) شدن جدار آئورت صعودی، دررفتگی عدسی‌ها

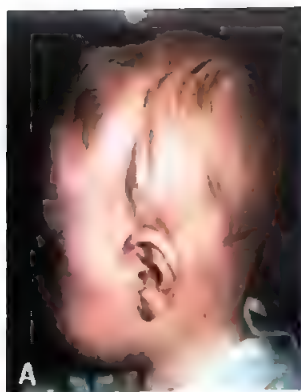
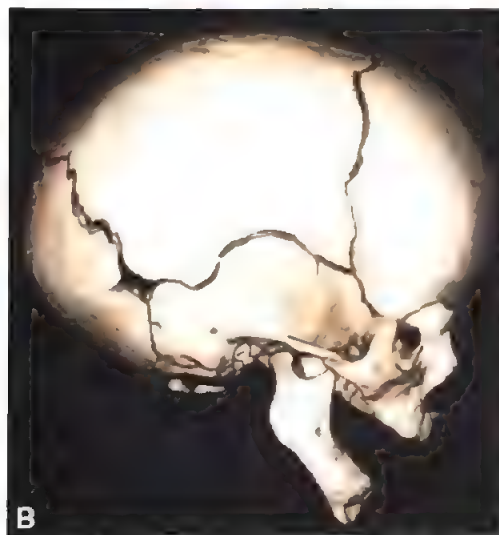
به تولد می‌باشند.

دیس‌پلازی اسکلتی

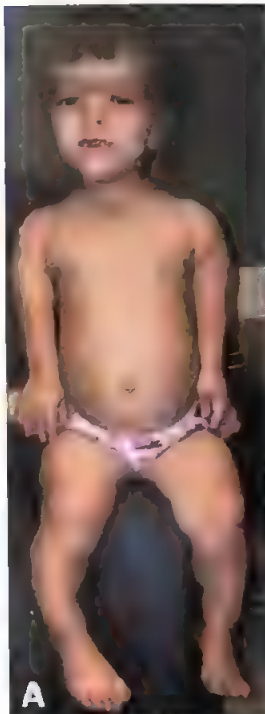
آکندروپلازی (achondroplasia: ACH) شایع‌ترین شکل دیسپلازی اسکلتی است (۱ مورد در هر ۲۰,۰۰۰ تولد زنده) که اساساً استخوان‌های بلند را تحت تأثیر قرار می‌دهد

شایع‌ترین علت کرائیوسینوستوزیس، ژنتیکی است (جدول ۱-۱۰). علل دیگر شامل نقص ویتامین D، در معرض تراتورژن‌ها بودن (تراتورژن‌هایی مثل دی‌فنیل هیدانتوئین، رتینوئیدها، اسید والپروئیک، متوترکسات و سیکلوفسفامید) و عوامل داخل رحمی متاثرکننده جنین (مثل اولیگوهایدرآمنیوس و سابقه حاملگی‌های متعدد منجر

شکل ۹-۱۰. کراتیوسینوستوزیس درگیر کننده درز ساژیتال. ۱. کودک مبتلا به اسکافوسفالی ایجاد شده در اثر زود بسته شدن درز ساژیتال. به شکل باریک و دراز سر با نواحی فرونتال و اکسیپیتال برجسته توجه کنید. B و C. اسکن های توموگرافی کامپیوتری (CT) جمجمه که شکل باریک و دراز سر با نواحی فرونتال و اکسیپیتال بزرگ شده را نشان می دهند (B). این حالت در اثر زود بسته شدن درز ساژیتال ایجاد شده است (C).



شکل ۱۰-۱۰. کراتیوسینوستوزیس درگیر کننده درزهای کرونال. ۱. کودک مبتلا به براکی سفالی ایجاد شده در اثر زود بسته شدن درزهای کرونال. به شکل بلند جمجمه و نواحی فرونتال و اکسیپیتال پهن شده توجه کنید. B. کودک مبتلا به پلاجیوسفالی ایجاد شده در اثر زود بسته شدن درز کرونال در یک سمت جمجمه C. اسکن های توموگرافی کامپیوتری (CT) جمجمه که پلاجیوسفالی ایجاد شده در اثر زود بسته شدن درز کرونال در یک سمت را نشان می دهد.



شکل ۱۱-۱۰. کودک ۹ ساله مبتلا به آکندروپلازی (ACH) با سر بزرگ، اندام های فوقانی و تحتانی کوتاه، انگشتان کوتاه و شکم برآمده. B نمای طرفی سر بیمار مبتلا به ACH که در آن پیشانی برجسته و هیپوپلازی وسط صورت دیده می شود.



شکل ۱۲-۱۰. بیمار با جمجمه برگ شبدری که ویژگی کوتولگی (dwarfism) تاناتوفور نوع II است. شکل جمجمه به دلیل رشد غیرطبیعی قاعده جمجمه (که در اثر جهش در *FGFR3* ایجاد می شود)، تغییر می کند. در این افراد کرانیوسینوستوزیس نیز اتفاق می افتد. معمولاً درزهای سازهتال، کروئال و لامبوتید درگیر هستند.

(شکل ۱۱A-۱۰). سایر نقایص استخوانی شامل جمجمه بزرگ (مگالوسفالی) با میان صورت (midface) کوچک (شکل ۱۱B-۱۰)، انگشتان کوتاه و افزایش میزان انحنای ستون مهره ها است. ACH به شکل اتوزومال غالب به ارث می رسد و در ۹۰ درصد موارد به علت جهش هایی تازه تک گیر (sporadic) است.

دیس پلازی تاناتوفور (Thanatophoric dysplasia)

شایع ترین شکل دیس پلازی اسکلتی کشنده نوزادان است (۱ مورد در هر ۴۰,۰۰۰ تولد زنده). دو نوع از این نوع دیس پلازی ها وجود دارد که هر دو نوع اتوزومال غالب هستند. دیس پلازی نوع I با استخوان های ران (فemor) کوتاه انحنادار یا بدون جمجمه برگ شبدری (cloverleaf skull) مشخص می شود. افراد مبتلا به دیس پلازی نوع II استخوان های ران (فemor) نسبتاً بلند، صاف و جمجمه شدیداً برگ شبدری شکل (که به علت کرانیوسینوستوزیس ایجاد شده است) دارند (شکل ۱۲-۱۰). یک اصلاح دیگر برای جمجمه برگ شبدری، **جمجمه گل کلمی** (kleeblattschädel) است. این اختلال زمانی ایجاد می شود که همه درزها به طور زودرس بسته شوند و رشد مغز از

مشخص می‌شود (شکل ۱۳-۱۰). سایر بخش‌های دستگاه اسکلتی نیز تحت تأثیر قرار می‌گیرند و اغلب اوقات استخوان‌های کلاویکل (ترقوه) یا کمتر تکوین یافته و یا تشکیل نشده‌اند.

آکرومگالی

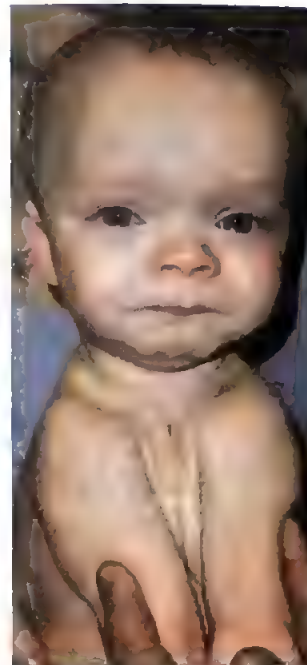
آکرومگالی (acromegaly) در اثر هیپر تیر وئیدی مادرزادی و تولید بیش از حد هورمون رشد ایجاد شده و با بزرگ شدن نامتناسب صورت، دست‌ها و پاها مشخص می‌شود. گاهی اوقات این اختلال باعث رشد قرینه بیش از حد و ژیگانتیسم (gigantism) می‌شود.

میکروسفالی

میکروسفالی (microcephaly) معمولاً یک ناهنجاری است که در آن مغز رشد نکرده و در نتیجه حجمه بزرگ نمی‌شود (شکل ۱۴-۱۰). بیشتر کودکان مبتلا به میکروسفالی، به شدت از لحاظ ذهنی ناتوان هستند.



شکل ۱۴-۱۰ کودک مبتلا به میکروسفالی. در این تصویر سر کوچک به دلیل عدم رشد مغز و نرسیدن به اندازه طبیعی، دیده می‌شود یکی از دلایل این ناهنجاری در معرض الکترول بودن مادر در هنگام بارداری است. در اکثر موارد میکروسفالی همراه با ناتوانی ذهنی بالایی است.



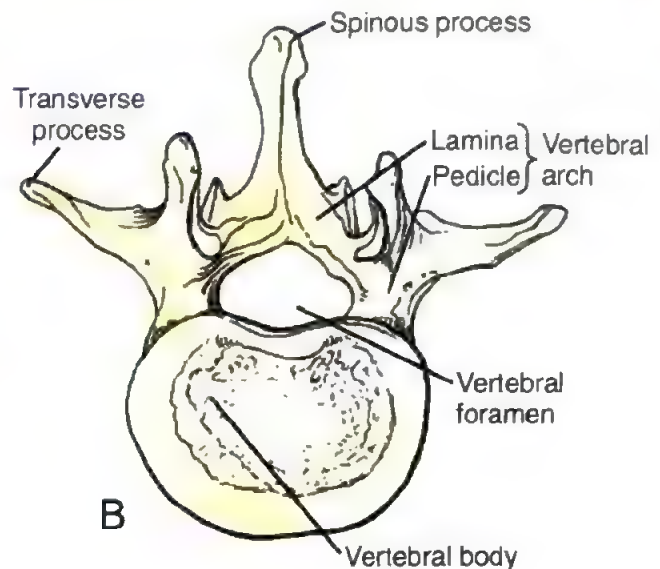
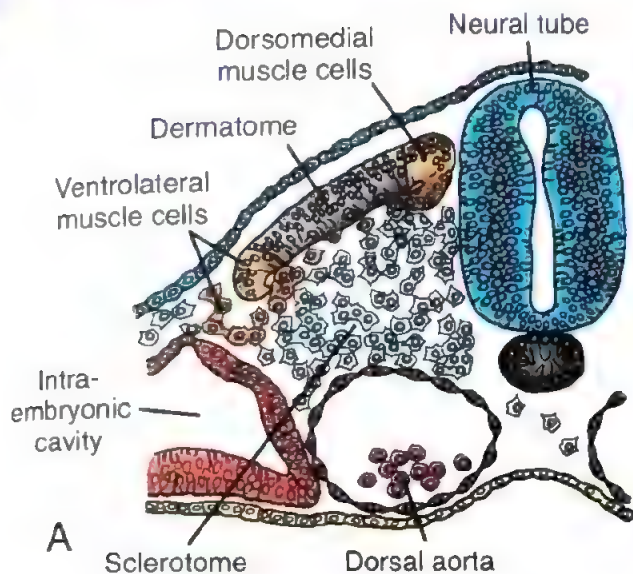
شکل ۱۳-۱۰. کودک مبتلا به دیسوستوزیس کلایدوکرنیال با دیس‌پلازی اسکلتی عمومی. از مشخصه‌های این بیماری می‌توان به دیر بسته شدن ملاج‌ها و کاهش میزان مینرالیزاسیون (معدنی شدن) درزهای حجمه‌ای (که در اثر آن سر به علت بزرگ شدن استخوان‌های فرونتال، پریتال و اکسیپیتال بزرگ می‌شود) اشاره کرد. سایر بخش‌های اسکلت بدن نیز درگیر می‌شود و در اغلب اوقات استخوان‌های کلاویکل یا تکوین اندکی یافته‌اند و یا اصلاً تکوین نیافته‌اند.

طریق ملاج‌های قدامی و اسفنوئید ادامه یابد.

هیپوکندروپلازی (hypochondroplasia) یک شکل اتوزومال غالب دیگر از دیس‌پلازی اسکلتی است که به نظر می‌رسد نوع معتدلی از ACH باشد. جهش‌های FGFR3 که در همه اشکال دیس‌پلازی‌های اسکلتی رخ می‌دهند، باعث استخوان‌سازی داخل غضروفی غیرطبیعی می‌شوند، به طوری که رشد استخوان‌های بلند و قاعده حجمه شدیداً تحت تأثیر قرار می‌گیرند.

دیس‌پلازی اسکلتی عمومی

دیسوستوزیس کلایدوکرنیال (cleidocranial dysostosis) یک مثال از دیس‌پلازی عمومی بافت‌های استخوانی و دندانی است که با دیر بسته شدن ملاج‌ها و کاهش میزان معدنی شدن (مینرالیزاسیون) درزهای حجمه (که منجر به بزرگ شدن استخوان‌های فرونتال، پریتال و اکسیپیتال)



شکل ۱۵-۱۰. A. مقطع عرضی که نواحی در حال تکوین یک سومیت را نشان می‌دهد. سلول‌های اسکروتوم پراکنده می‌شوند تا به اطراف لوله عصبی و نوتوکورد بروند و در ساخت مهره‌ها شرکت کنند. B. مثالی از یک مهره معمول که اجزاء مختلف آن را نشان می‌دهد.

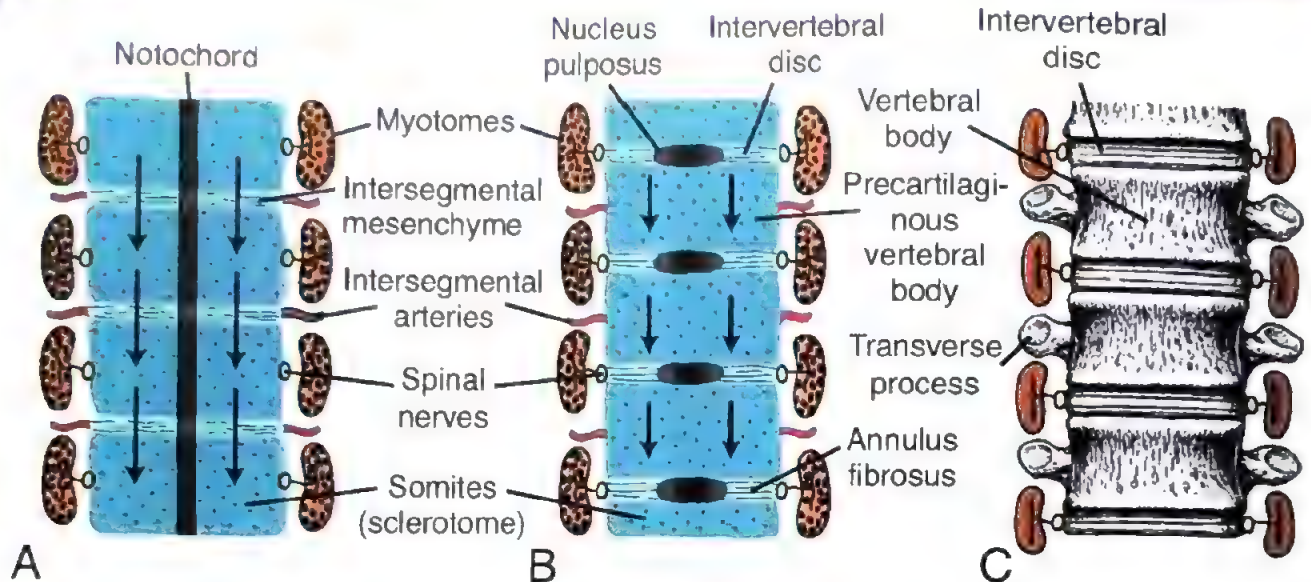
■ مهره‌ها و ستون مهره‌ها

مختلف توسط ژن‌های *HOX* تنظیم می‌شود.

سلول‌های مزانشیمال بین بخش‌های سری و دمی قطعه اسکروتومی مبدأ، تزايد نمی‌یابند اما فضای بین دو تنه مهره‌ای پیش غضروفی را پر می‌کنند تا در تشکیل دیسک بین مهره‌ای (intervertebral disc) شرکت کنند (شکل ۱۶B-۱۰). با وجود اینکه نوتوکورد در ناحیه تنه‌های مهره‌ای از بین می‌رود ولی در ناحیه دیسک بین مهره‌ای باقی مانده و بزرگ می‌شود تا در این محل در تشکیل هسته ژلاتینی (nucleus pulposus) شرکت کند. این هسته بعداً توسط رشته‌های حلقوی حلقه لیفی (annulus fibrosus) احاطه خواهد شد. این دو ساختار با یکدیگر دیسک بین مهره‌ای را می‌سازند (شکل ۱۶C-۱۰).

قطعه‌بندی مجدد اسکروتوم‌ها، مهره‌های نهایی را خواهد ساخت. با این کار میوتوم‌ها بر روی دیسک‌های بین مهره‌ای پل می‌زنند تا توانایی تحرک مهره‌ها را ایجاد کنند (شکل ۱۶C-۱۰). به همین دلیل، شریان‌های بین قطعه‌ای (intersegmental arteries) که در ابتدا بین اسکروتوم‌ها قرار دارند، بعداً از وسط تنه‌های مهره‌ها عبور می‌کنند. همچنین اعصاب نخاعی در نزدیکی دیسک‌های بین مهره‌ای قرار گرفته و ستون مهره‌ها را از طریق سوراخ‌های بین مهره‌ای ترک می‌کنند. با شکل‌گیری مهره‌ها، دو انحنای اولیه (primary curve) در ستون مهره‌ها ایجاد می‌شود: انحنای سینه‌ای

مهره‌ها از بخش‌های اسکروتومی سومیت‌ها ساخته می‌شوند. سومیت‌ها از مزودرم کنار محوری مشتق شده‌اند (شکل ۱۵A-۱۰). یک مهره تیپیک (معمول) از یک قوس مهره‌ای (vertebral arch) و سوراخ مهره‌ای (vertebral foramen) (که نخاع از درون آن عبور می‌کند)، یک تنه (body)، دو زائده عرضی (transverse process) و یک زائده خاری (spinous process) تشکیل شده است (شکل ۱۵B-۱۰). در طی هفته چهارم، سلول‌های اسکروتوم به اطراف نخاع و نوتوکورد مهاجرت می‌کنند تا با سلول‌های سومیت طرف مقابل در سمت دیگر لوله عصبی، یکی شوند (شکل ۱۵A-۱۰). با ادامه تکوین، بخش اسکروتوم هر سومیت نیز دچار فرآیندی به نام قطعه‌بندی مجدد (resegmentation) می‌شود. قطعه‌بندی مجدد زمانی اتفاق می‌افتد که نیمه دمی هر اسکروتوم رشد می‌کند و با نیمه سری اسکروتوم مجاور زیرین خود یکی می‌شود (پیکان‌ها در شکل ۱۶A,B-۱۰). بنابراین هر مهره از ترکیب نیمه دمی یک سومیت و نیمه سری سومیت مجاور آن شکل می‌گیرد. در نتیجه این فرآیند، عضلات مشتق شده از ناحیه میوتوم هر سومیت، با عبور از روی دیسک‌های بین مهره‌ای به دو سومیت مجاور متصل شده و می‌توانند ستون مهره‌ها را حرکت دهند. سازماندهی و شکل‌گیری مهره‌های



شکل ۱۰-۱۶. شکل‌گیری ستون مهره‌ها در مراحل مختلف تکوین. ۱. در هفته چهارم تکوین، قطعات اسکلتوتومی توسط بافت بین قطعه‌ای کم تراکم‌تر از هم جدا شده‌اند. به موقعیت میوتوم‌ها، شریان‌های بین قطعه‌ای و اعصاب قطعه‌ای توجه کنید. B. تزايد و تکثیر نیمه دمی یک اسکلتوتوم درون مزانشیم بین قطعه‌ای و نیمه سری اسکلتوتوم مجاور زیرین صورت می‌گیرد (پیکان‌ها). به ظهور دیسک‌های بین مهره‌ای توجه کنید. C. مهره‌ها توسط نیمه‌های فوقانی و تحتانی دو اسکلتوتوم متوالی و بافت بین قطعه‌ای شکل می‌گیرند. میوتوم‌ها دیسک‌های بین مهره‌ای را پل می‌زنند و به همین دلیل می‌توانند ستون مهره‌ها را حرکت دهند.

هنگامی که کودک گردن خود را نگه می‌دارد و انحنای کمری (lumbar curvature) هنگامی که کودک راه رفتن را آموخته و شروع می‌کند.

(thoracic curvature) و انحنای خاجی (sacral curvature). بعداً دو انحنای ثانویه (secondary curve) تشکیل می‌شود: انحنای گردنی (cervical curvature)

نکات بالینی

نواقص مهره‌ای

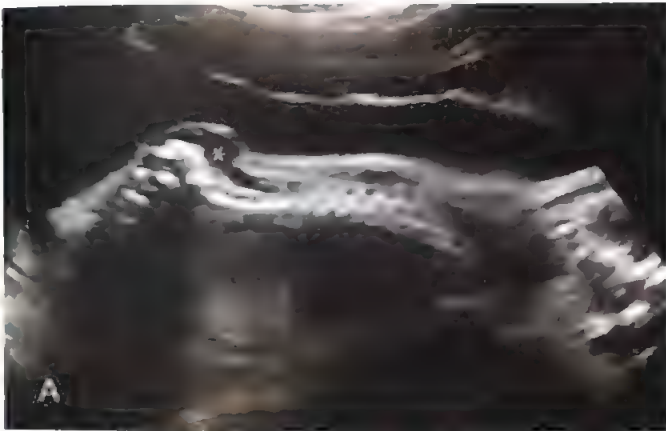
مهره شکافته شده (spina bifida) [اسپینا بیفیدا] شناخته می‌شود، می‌تواند فقط قوس مهره‌ای استخوانی را درگیر کند و به نخاع آسیبی نرساند. در این موارد، استخوان ناقص با پوست پوشیده شده و هیچ نقص نورولوژیکی وجود ندارد [اسپینا بیفیدای مخفی (spina bifida occulta)]. ناهنجاری شدیدتر، اسپینا بیفیدای کیستیک (spina bifida cystica) است که در آن لوله عصبی بسته نشده و قوس‌های مهره‌ای شکل نمی‌گیرند و در نتیجه بافت عصبی نمایان است. هرگونه نقص نورولوژیک به سطح و گستردگی ضایعه بستگی دارد (شکل ۱۷-۱۰). از این نقص که در ۱ مورد از هر ۲۵۰۰ تولد اتفاق می‌افتد، می‌توان در بسیاری از موارد با تجویز اسید فولیک به مادر قبل از بارداری پیشگیری کرد (فصل ۶ را ببینید). اسپینا بیفیدا را می‌توان

روند شکل‌گیری و بازآرایی اسکلتوتوم‌های قطعه‌ای به مهره‌های نهایی پیچیده است. ادغام شدن غیرقرینه دو مهره متوالی یا عدم وجود نیمه یک مهره باعث ایجاد اسکولیوز (scoliosis) [انحنای طرفی ستون مهره‌ها] می‌شود. این حالت نسبتاً شایع است. همچنین ممکن است تعداد مهره‌ها بیشتر یا کمتر از حالت طبیعی باشد. در توالی کلیپل - فایل (Klippel-Feil sequence)، مهره‌های گردنی با هم یکی شده‌اند این حالت نیز منجر به کاهش تحرک و کوتاهی گردن شده است.

یکی از جدی‌ترین نواقص مهره‌ها در نتیجه ادغام ناقص یا یکی نشدن قوس‌های مهره‌ای است. چنین ناهنجاری که تحت عنوان مهره شکافدار (cleft vertebra) یا

نشان می‌دهد (برای انواع مختلف اسپینا بیفیدا، شکل ۶-۷ را ببینید).

پیش از تولد با سونوگرافی (اولتراسوند) تشخیص داد و اگر بافت عصبی نمایان باشد، روش آمنیوستیزیس، سطوح بالای آلفا فیتوپروتئین (α -fetoprotein) در مایع آمنیون را



شکل ۶-۷. اسکن اولتراسوند از یک جنین ۲۶ هفته مبتلا به اسپینا بیفیدا در ناحیه کمری - خاجی (علامت ستاره). B. اسکن اولتراسوند از جمجمه یک جنین ۲۶ هفته مبتلا به اسپینا بیفیدا. به دلیل شکل جمجمه، این تصویر، علامت لیمون (lemon sign) نام دارد. این علامت در برخی از این بیماران دیده می‌شود که به دلیل هل داده شدن مغز در جهت دمی و همچنین تغییر شکل سر ایجاد می‌گردد (به مبحث ناهنجاری آرنولد - کیری [Arnold-Chiari malformation] رجوع کنید).

■ دنده‌ها و استرنوم

بخش استخوانی هر دنده از سلول‌های اسکروتومی که در مزودرم کنار محوری باقی مانده است و از زوایید دنده‌ای (costal processes) مهره‌های سینه به وجود می‌آید. غضروف‌های دنده‌ای از سلول‌های اسکروتومی که از مرز سومیتی طرفی (lateral somatic frontier) عبور کرده و به مزودرم صفحه جانبی مجاور خود مهاجرت می‌کنند، تشکیل می‌شود (فصل ۱۱)

را برای توضیحات مرز سومیتی طرفی ببینید). استرنوم به طور مستقل در لایه جداری مزودرم صفحه جانبی در دیواره شکمی بدن به وجود می‌آید. دو نوار جناغی (sternal band) در لایه جداری (سوماتیک) مزودرم صفحه جانبی در هر طرف خط وسط بدن به وجود می‌آیند که بعداً به هم ملحق شده و مدل غضروفی دسته جناغ (manubrium)، استرنبراه (sternbrae) و زایده خنجری (xiphoid process) را می‌سازند.

نکات بالینی

نقایص دنده‌ای

گاهی اوقات دنده‌های اضافی به طور معمول در نواحی کمری یا گردنی تشکیل می‌شوند. دنده‌های گردنی تقریباً در ۱ درصد جمعیت دیده می‌شوند و معمولاً به مهره هفتم گردنی متصل هستند. به علت محل این دنده، ممکن است شبکه عصبی بازویی یا شریان ساب‌کلاوین تحت فشار قرار بگیرند و درجاتی از بی‌حسی در اندام ایجاد گردد.

نقایص استرنوم

جناغ شکاف‌دار (cleft sternum) یک نقص بسیار نادر است و امکان دارد کامل باشد و یا در هر انتهای استرنوم اتفاق بیفتد. در این حالت ارگان‌های موجود در قفسه سینه، فقط با پوست و بافت نرم پوشیده می‌شوند. این نقص هنگامی ایجاد می‌شود که نوارهای استرنال (جناغی) نتوانند به

اصطلاحی است که در مواردی که استرنوم در جهت خلفی فرو رفته است، به کار می‌رود. قفسه سینه کیوتری (pectus carinatum) به مسطح شدن دوطرفه قفسه سینه به همراه یک استرنوم برجسته گفته می‌شود. برجسته شدن استرنوم در این حالت شبیه بدنه قایق است. هر دو نقص می‌توانند به علت اختلالات بسته شدن دیواره شکمی بدن یا نقایص تشکیل غضروف‌های دنده‌ای یا استرنوم ایجاد شده باشند.

سمت هم در خط وسط رشد کنند. مراکز استخوان‌سازی هیپوپلاستیک (hypoplastic ossification centers) و ادغام شدن زودرس قطعات استرنال نیز در نوزادان دچار نقایص قلبی رخ می‌دهد (۵۰-۲۰ درصد). مراکز متعدد استخوان‌سازی در مانوبریوم استرنوم (دسته جناغ) در ۲۰-۶ درصد کودکان دیده می‌شود اما به طور اختصاصی در مبتلایان به سندرم داون شایع است.

قفسه سینه قیفی شکل (pectus excavatum)

خلاصه

دستگاه اسکلتی از مزانشیم مشتق شده از لایه زایای مزودرم و ستیغ عصبی تکوین می‌یابد. برخی از استخوان‌ها مثل استخوان‌های پهن جمجمه، با روش استخوان‌سازی داخل غشایی استخوانی می‌شوند. در این روش، سلول‌های مزانشیمی مستقیماً به استئوبلاست تغییر شکل می‌دهند (شکل ۲-۱۰). در بیشتر استخوان‌ها مثل استخوان‌های بلند اندام‌ها، مزانشیم متراکم شده و مدل‌های غضروف هیالینی (شفاف) استخوان‌ها را می‌سازد (شکل ۳-۱۰). مراکز استخوان‌سازی در این مدل‌های غضروفی ظاهر شده و استخوان به تدریج با روش استخوان‌سازی داخل غضروفی استخوانی می‌شود.

جمجمه متشکل از نوروکراتیوم و ویسروکراتیوم (صورت) است. نوروکراتیوم شامل بخش غشایی (که کاسه سر را می‌سازد) و یک بخش غضروفی به نام کندروکراتیوم (که قاعده جمجمه را می‌سازد) می‌باشد. سلول‌های ستیغ عصبی صورت بخشی از کاسه سر و بخش پره‌کوردی کندروکراتیوم (بخشی که سری‌تر از غده هیپوفیز قرار می‌گیرد) را می‌سازد. مزودرم مجاور محوری سایر قسمت‌های جمجمه را می‌سازد.

ستون مهره‌ها و دنده‌ها از اسکلروتوم سومیت‌ها و استرنوم از مزودرم موجود در جدار شکمی بدن مشتق می‌شود. یک مهره نهایی با متراکم شدن نیمه دمی یک اسکلروتوم و ادغام شدن آن با نیمه سری اسکلروتوم مجاور زیرین ایجاد می‌شود (شکل ۱۶-۱۰).

بسیاری از ناهنجاری‌های دستگاه اسکلتی شامل نواقص مهره‌ای (اسپینا بیفیدا)، جمجمه‌ای (کراتانیوسیزی و کراتانیوسینوستوزیس) و صورتی (شکاف کام) است. ناهنجاری‌های اندام‌ها نادر هستند اما نواقص رادیوس و انگشتان اغلب با سایر ناهنجاری‌ها (سندرم‌ها) همراه هستند.

□ پرسش‌ها

۱. چرا درزهای جمجمه مهم هستند؟ آیا این درزها دچار ناهنجاری می‌شوند؟
۲. علت اسکولیوزیس را به عنوان یک ناهنجاری مهره‌ای شرح دهید. چه ژن‌هایی ممکن است در این ناهنجاری درگیر باشند؟

دستگاه عضلانی



به استثنای برخی از بافت‌های عضلانی صاف، دستگاه عضلانی که شامل عضلات اسکلتی، صاف و قلبی است، از لایه زایای مزودرم تشکیل می‌شود. عضله اسکلتی از مزودرم مجاور محوری که سومیت‌ها را از ناحیه پس‌سری (اکسیپیتال) تا ناحیه خاجی (ساکرال) و سومیتومرها را در سر تشکیل می‌دهد، به وجود می‌آید. عضله صاف از مزودرم احشایی اطراف لوله گوارش اولیه و مشتقات آن و از اکتودرم (عضلات صاف مردمک، غده پستان و غده عرق) و عضله قلبی از مزودرم احشایی اطراف لوله قلبی تمایز می‌یابد.

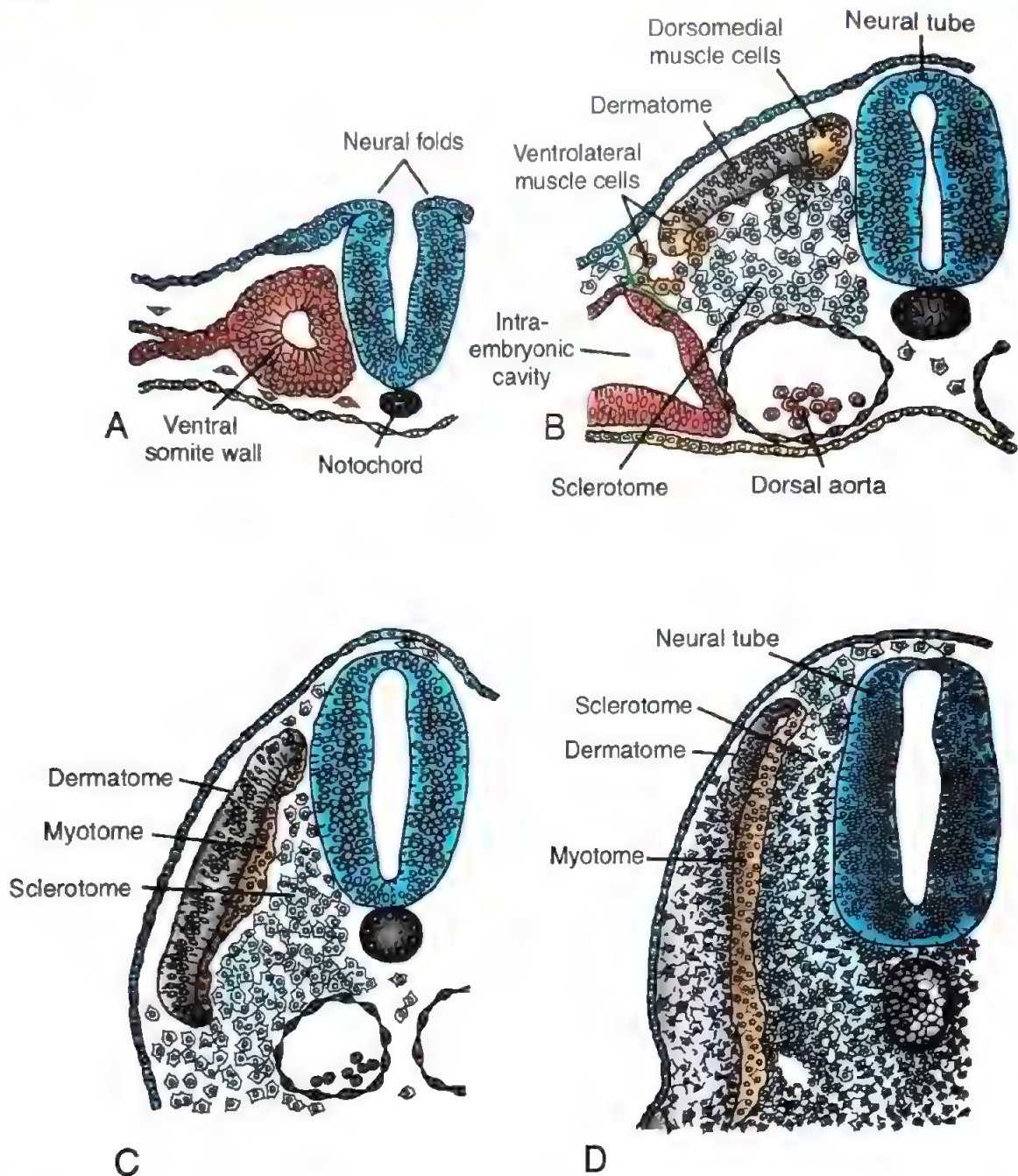
■ عضلات اسکلتی مخطط

عضلات سر (فصل ۱۷ را ببینید) از ۷ سومیتومر مشتق می‌شود. سومیتومرها حلقه‌هایی از سلول‌های مزانشیمی نسبتاً قطعه‌قطعه هستند که از مزودرم کنار محوری مشتق شده‌اند (فصل ۶ را ببینید). عضلات اسکلت محوری، جدار تنه و اندام‌ها از سومیت‌ها مشتق می‌شوند. سومیت‌ها در ابتدا به صورت سومیتومر تشکیل شده و از ناحیه پس‌سری (اکسیپیتال) تا جوانه دمی (tail bud) وجود دارند. این سومیتومرها پس از قطعه‌قطعه شدن، فوراً تحت فرآیند اپی‌تلیزاسیون (epithelization) قرار می‌گیرند و یک "توبی" از جنس سلول‌های اپی‌تلیومی با یک حفره در مرکز را تشکیل می‌دهند [به وجود آمدن ساختار سومیت] (شکل ۱۱-۱A). ناحیه شکمی هر سومیت دوباره مزانشیمی شده و اسکلروتوم (sclerotome) را که سلول‌های تشکیل دهنده استخوان مهره‌ها و دنده‌ها است، تشکیل می‌دهد (شکل ۱۱-۱B-D). سلول‌های ناحیه فوقانی سومیت، درماتوم و دو ناحیه تشکیل

دهنده عضله را به ترتیب در لبه‌های شکمی - طرفی (ventrolateral lip: VLL) و پشتی - داخلی (dorsomedial lip: DML) تشکیل می‌دهند (شکل ۱۱-۱B). سلول‌های این دو ناحیه مهاجرت کرده و تکثیر می‌یابند تا سلول‌های پیش‌ساز عضلانی را در ناحیه شکمی درماتوم (dermatome) ایجاد کنند که با این کار در نهایت درمومیوتوم (dermomyotome) تشکیل می‌گردد (شکل ۱۱-۱B,C و ۱۱-۲). همچنین بعضی از سلول‌های لبه شکمی - طرفی (VLL) به لایه جداری مجاور مزودرم صفحه جانبی مهاجرت می‌کنند (شکل ۱۱-۱B) تا عضلات اینفرراهیوئید (تحت لامی)، جدار شکم (مستقیم شکمی، مایل داخلی، مایل خارجی و عرضی شکم) و عضلات اندام‌ها را تشکیل دهند. سلول‌های باقی‌مانده میوتوم، عضلات پشت و کمر بند شانه‌ای و عضلات بین دنده‌ای را می‌سازند (جدول ۱۱-۱).

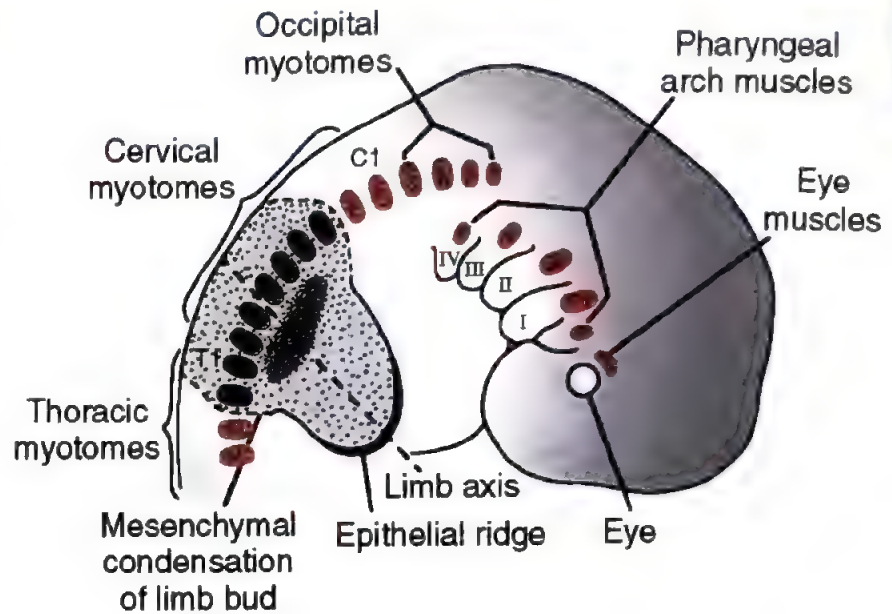
در ابتدا مرز کاملاً مشخصی بین هر سومیت و لایه جداری مزودرم صفحه جانبی وجود دارد که مرز سومیتی طرفی (lateral somitic frontier) نامیده می‌شود (شکل ۱۱-۱B). این مرز دو بخش مزودرمی را در رویان از هم جدا می‌کند:

۱. بخش مجاور محوری (primaxial domain) که شامل ناحیه اطراف لوله عصبی است و فقط حاوی سلول‌های مشتق از سومیت (مزودرم کنار محوری) می‌باشد.
۲. بخش دور از محور (abaxial domain) که متشکل از لایه جداری مزودرم صفحه جانبی همراه با سلول‌های سومیتی که از مرز سومیتی طرفی مهاجرت کرده‌اند، می‌باشد.



شکل ۱۱-۱. مقطع عرضی نشان‌دهنده مراحل تکوین یک سومیت. ۱. سلول‌های مزودرمی اپی‌تلیومی شده و پیرامون یک حفره کوچک آرایش می‌یابند. B. سلول‌های دیواره شکمی و داخلی سومیت ویژگی‌های اپی‌تلیومی خود را از دست داده و به اطراف لوله عصبی و نوتوکورد مهاجرت می‌کنند. برخی از سلول‌ها به درون لایه جداری مزودرم صفحه جانبی حرکت می‌کنند. در مجموع، این سلول‌ها اسکلروتوم را تشکیل می‌دهند. سلول‌های نواحی پشتی - داخلی (DML) و شکمی - طرفی (VLL) سومیت، پیش‌سازهای سلول‌های عضلانی را تشکیل می‌دهند. سلول‌های این دو ناحیه به قسمت شکمی درماتوم مهاجرت می‌کنند و درمومیوتوم را تشکیل می‌دهند. همچنین سلول‌های VLL با عبور از مرز سومیتی طرفی (خط سبز) به درون لایه جداری مزودرم صفحه جانبی مهاجرت می‌کنند. مجموع سلول‌های سومیتی و مزودرم صفحه جانبی، بخش مزودرمی دور از محور (abaxial) را تشکیل می‌دهند در حالی که بخش مزودرمی مجاور محوری (primaxial) تنها شامل سلول‌های سومیتی (مزودرم مجاور محوری) است. C. سلول‌های درماتوم و سلول‌های عضلانی مرتبط با آنها مجموعاً درمومیوتوم را تشکیل می‌دهند. D. درمومیوتوم شروع به تمایز می‌کند: سلول‌های میوتوم در تشکیل عضلات مجاور محوری شرکت می‌کنند و سلول‌های درماتوم، درم پشت را می‌سازند.

شکل ۱۱-۲. این شکل ساختمان عضلانی سر و گردن منشأ گرفته از سومیتومرها و میوتوم‌هایی را که از ناحیه پس سری (اکسیپیتال) به سمت پایین در یک جنین ۷ هفته‌ای تشکیل شده‌اند، نشان می‌دهد.



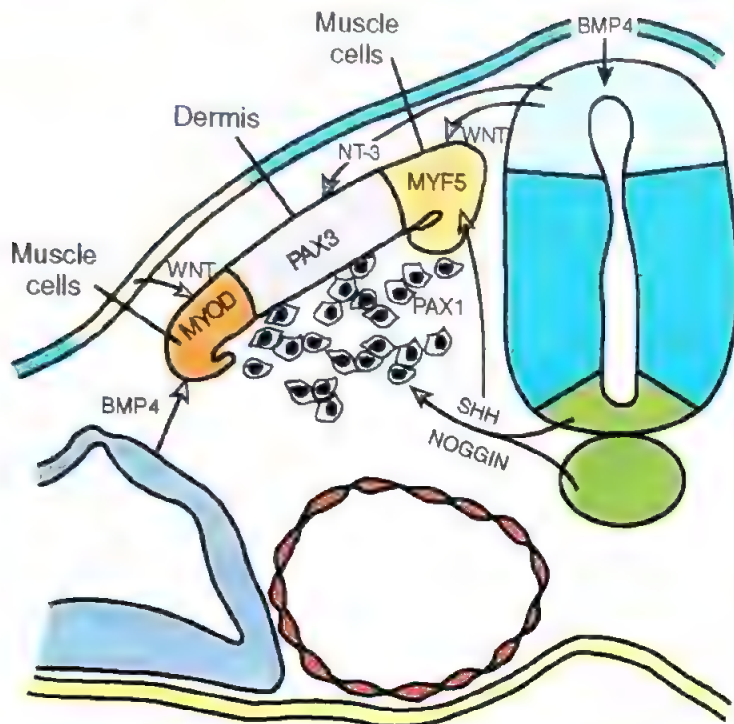
سلول‌های (DML) پیش‌سازهای سلول عضلانی مجاور محوری (primaxial) هستند و پیام‌های تکوینی زیادی از لوله عصبی و نوتوکورد دریافت می‌کنند (شکل ۱۱-۳). صرف نظر از ناحیه و منطقه آنها، هر میوتوم عصب خود را از اعصاب نخاعی مشتق از همان قطعه‌ای که سلول عضلانی از آن ایجاد شده است، دریافت می‌کند.

سلول‌های عضلانی که از مرز سومیتی طرفی عبور می‌کنند (آنهايي که از لبه VLL میوتوم منشأ گرفته‌اند) و وارد مزودرم صفحه جانبی می‌شوند، پیش‌سازهای سلول عضلانی دور از محور (abaxial) هستند و پیام‌های زیادی از مزودرم صفحه جانبی برای تمایز دریافت می‌کنند (شکل ۱۱-۳). سلول‌هایی که در مزودرم مجاور محوری باقی می‌مانند و از مرز سومیتی طرفی عبور نمی‌کنند (باقیمانده سلول‌های VLL و کل

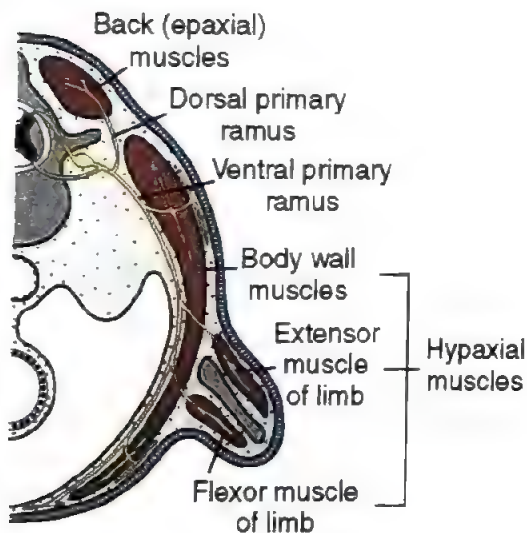
جدول ۱۱-۱. منشأ عضلات از پیش‌سازهای دور از محور (abaxial) و مجاور محوری (primaxial)

ناحیه گردنی	مجاور محوری	دور از محور
	عضلات اسکالان (نردبانی)	اینفراهیوئید (تحت لامی)
	جنيوهیوئید	
	عضلات پرهورتبرال (جلو مهره‌ای)	
ناحیه سینه‌ای - شکمی	عضلات بین دنده‌ای	پکتورالیس مینور و پکتورالیس ماژور
		مایل خارجی شکم
		مایل داخلی شکم
		عرضی شکم
		استرنالیس (جناغی)
		مستقیم شکمی
		دیافراگم لگنی
اندام فوقانی	عضلات رومبوئید	عضلات دیستال اندام
	لواتور (بالا برنده) اسکاپولا	
	لاتیسیموس دورسی	
اندام تحتانی ^a		تمام عضلات اندام تحتانی

a. منشأ دقیق عضلات ناحیه لگنی و اندام تحتانی تعیین نشده است ولی اکثراً و نه تمام آنها، مبدأ دور از محور (abaxial) دارند.



شکل ۳-۱۱. الگوهای بیان ژن‌هایی که تمایز سومیت را تنظیم می‌کنند: sonic hedgehog (SHH) و noggin. مترشح از نوتوکورد و صفحه کفی لوله عصبی، باعث می‌شوند بخش شکمی سومیت، اسکروتوم را بسازد و PAX1 را که کنترل غضروف‌سازی و تشکیل مهره‌ها را بر عهده دارد، بیان کند. پروتئین‌های WNT و غلظت کم SHH مترشح از لوله عصبی پشتی، PAX3 را که تعیین کننده درماتوم است، فعال می‌کنند. پروتئین‌های WNT، همچنین بخش پشتی - داخلی (DML) سومیت را هدایت می‌کنند تا سلول‌های پیش‌ساز عضلانی را تشکیل دهند و ژن اختصاصی عضله یعنی MYF5 را بیان کنند. بخش درماتوم سومیت به وسیله نوروتروفین ۳ (NT-3) مترشح از لوله عصبی پشتی هدایت می‌شود تا درم را به وجود آورد. تأثیر مجموعه پروتئین‌های WNT فعال کننده و پروتئین‌های BMP4 مهار کننده، بیان MyoD را در ناحیه شکمی - طرفی (VLL) فعال می‌کند تا گروه دوم پیش‌سازهای سلول‌های عضلانی را ایجاد کند.



مرز سومیتی طرفی مرز بین درم مشتق از درماتوم در پشت و درم مشتق از مزودرم صفحه جانبی در جدار تنه نیز است. همچنین مرز سومیتی طرفی مرزی را برای تکوین دنده مشخص می‌کند به طوری که اجزاء استخوانی هر دنده از سلول‌های اسکروتوم کنار محوری (primaxial) مشتق شده و بخش‌های غضروفی آن دنده‌ها که به استرنوم متصل شده‌اند، از سلول‌های اسکروتومی که از مرز سومیتی طرفی عبور کرده و مهاجرت کرده‌اند (سلول‌های دور از محور [abaxial])، مشتق می‌شوند.

■ عصب‌دهی عضلات اسکلت محوری

شکل ۴-۱۱. مقطع عرضی از وسط رویان که نشان‌دهنده عصب‌دهی جهت تکوین عضلات است. عضلات فوق محوری (epaxial) [عضلات حقیقی پشت] توسط شاخه‌های اولیه پشتی (خلفی) و عضلات زیرمحوری (hypaxial) [جدار تنه و اندام] توسط شاخه‌های اولیه شکمی (قدامی) عصب‌دهی می‌شوند.

منشأ رویان‌شناختی حقیقی سلول‌های عضلانی از دو جمعیت متفاوت پیش‌سازهای سلول‌های عضلانی (یعنی سلول‌های دور

تعریف جدیدی از تکوین عضله که با بخش‌های مجاور محوری (primaxial) و دور از محور (abaxial) صورت می‌گیرد، متفاوت از مفاهیم قدیمی اپی‌مر (عضلات پشت) و هیپومر (عضلات اندام و جدار تنه) [که براساس تعریف عملکردی عصب‌دهی بود] است: عضلات اپی‌مری توسط شاخه‌های اولیه پشتی (dorsal primary rami) و عضلات هیپومری به وسیله شاخه‌های اولیه شکمی (ventral primary rami) عصب‌دهی می‌شوند. تعریف جدید براساس

از محور و مجاور محوری) است نه عصب‌دهی آنها. این تعریف این حقیقت را نفی نمی‌کند که عضلات روی محوری (epaxial) [عضلات بالاتر از محور؛ عضلات پشت] به وسیله شاخه‌های اولیه پشتی و عضلات زیر محوری (hypaxial) [عضلات پایین محور؛ عضلات جدار تنه و اندام‌ها] به وسیله شاخه‌های اولیه شکمی عصب‌دهی می‌شوند (شکل ۴-۱۱).

■ الگوی شکل‌گیری عضلات

الگوهای تشکیل عضلات به وسیله بافت همبندی که میوبلاست‌ها به درون آن مهاجرت می‌کنند، کنترل می‌شود. این بافت‌های همبند در ناحیه سر، از سلول‌های ستیغ عصبی، در نواحی گردنی و پس‌سری (اکسیپیتال) از مزودرم سومیتی و در جدار تنه و اندام‌ها از لایه جداری مزودرم صفحه جانبی منشأ می‌گیرند.

■ عضلات سر

تمام عضلات ارادی ناحیه سر از مزودرم کنار محوری (سومیت‌ها و سومیتومرها) مشتق می‌شوند. این عضلات شامل عضلات زبان، چشم (به استثنای عضله عنیه که از اکتودرم جام بینایی ایجاد می‌شود) و عضلات مربوط به قوس‌های حلقی (احشایی) می‌باشند (جدول ۲-۱۱ و شکل ۲-۱۱). الگوهای تشکیل عضلات در سر توسط عناصر بافت همبند مشتق شده از سلول‌های ستیغ عصبی، تعیین می‌شود.

■ عضلات اندام‌ها

اولین علامت ظهور عضلات اندام‌ها در هفته هفتم تکوین به صورت متراکم‌شدگی مزانشیمی در نزدیکی قاعده جوانه اندام‌ها مشاهده می‌شود (شکل ۲-۱۱). این مزانشیم از پیش‌سازهای سلول‌های عضلانی سومیت‌ها که برای ایجاد عضلات به درون جوانه اندام‌ها مهاجرت می‌کنند، مشتق می‌شود. همانند بقیه مناطق بدن، بافت همبند الگوی تشکیل این عضلات را تعیین می‌کند. این بافت همبند از لایه جداری مزودرم صفحه جانبی که استخوان‌های اندام‌ها را نیز می‌سازند، مشتق می‌شود (فصل ۱۲ را ببینید).

■ عضلات اسکلتی و تاندون‌ها

در طی تمایز، سلول‌های پیش‌ساز (میوبلاست‌ها [myoblasts]) با هم ادغام شده و رشته‌های عضلانی دراز و چند هسته‌ای را تشکیل می‌دهند. میوفیبریل‌ها به زودی در سیتوپلاسم تجمع یافته و تا پایان ماه سوم، خطوط عرضی (که مشخصه عضله اسکلتی هستند) ظاهر می‌شوند. فرآیند مشابهی نیز در هفت سومیتومر ناحیه سر که نسبت به سومیت‌های پس‌سری (اکسیپیتال)، سری‌تر قرار گرفته‌اند، اتفاق می‌افتد. سومیتومرها قبل از تمایز هرگز تفکیک نشده و بخش‌های مشخصی مثل اسکلوئوتوم و درمومیوتوم تشکیل نمی‌دهند. تاندون‌ها (tendons) که باعث اتصال عضلات به استخوان‌ها می‌شوند، از سلول‌های اسکلوئوتوم مجاور میوتوم‌ها در کناره‌های قدامی و خلفی سومیت‌ها به وجود می‌آیند. عامل رونویسی *SCLERAXIS* تکوین تاندون‌ها را تنظیم می‌کند.

■ تنظیم مولکولی تکامل عضلانی

ژن‌های تنظیم‌کننده تکوین عضلانی اخیراً شناسایی شده‌اند. پروتئین شکل‌دهنده استخوان ۴ (BMP4) و احتمالاً عوامل رشد فیبروبلاستی (FGFs) مترشح از مزودرم صفحه جانبی همراه با پروتئین‌های WNT مترشح از اکتودرم مجاور، به سلول‌های VLL درمومیوتوم پیام می‌دهند تا ژن اختصاصی عضله به نام *MyoD* را بیان کنند (شکل ۳-۱۱). BMP4 ترشح شده از سلول‌های اکتودرم، تولید پروتئین‌های WNT را از لوله عصبی پشتی القا می‌کند. به طور همزمان غلظت کمی از پروتئین‌های SHH (که به وسیله نوتوکورد و صفحه کفی لوله عصبی ترشح می‌شود)، به سلول‌های DML درمومیوتوم می‌رسد. این پروتئین‌ها بیان *MyoD* و *MYF5* را در این سلول‌ها القاء می‌کنند (دقت کنید که SHH نقشی در

منشأ مزودرمی	عضلات	عصب دهی
سومیتومرهای ۱ و ۲	مستقیم فوقانی، مستقیم داخلی و مستقیم شکمی	اکولوموتور (محرکه چشم) (III)
سومیتومر ۳	مایل فوقانی	تروکلنار (قرقره‌ای) (IV)
سومیتومر ۴	عضلات دخیل در بستن فک	تری ژمینال (سه‌قلو) (V)
سومیتومر ۵	مستقیم طرفی	ابدوسنس (دورکننده) (VI)
سومیتومر ۶	عضلات بازکننده فک و سایر عضلات قوس دوم	فاسیال (صورتی) (VII)
سومیتومر ۷	عضله استیلوفارنژیوس (نیزه‌ای - حلقی)	گلسوفارنژیال (زبانی - حلقی) (IX)
سومیت‌های ۱ و ۲	عضلات داخلی حنجره	واگ (X)
سومیت‌های ۲ تا ۵	زبان	هیپوگلسال (زیرزبانی) (XII)

۱. سومیت‌های ۲ تا ۵، گروه پس سری (اکسیپیتال) را می‌سازند (بخش عمده سومیت ۱ تحلیل می‌رود).

نکات بالینی



فقدان نسبی یا کامل یک عضله شایع بوده و معمولاً ناتوان کننده نیست. فقدان کامل یا نسبی عضلات پالماریس لونگوس، سراتوس قدامی و یا عضله مربع رانی نمونه‌هایی از این نقصان هستند. یک نقص خیلی جدی توالی لهستان (Poland sequence) است که در یک مورد از هر ۲۰,۰۰۰ نفر اتفاق می‌افتد و با نبود عضله پکتورالیس مینور و نقص نسبی پکتورالیس ماژور (معمولاً سر استرنال) مشخص می‌شود (شکل ۵-۱۱). نیپل (نوک پستان) و آرئول (هاله) یا وجود ندارند و یا جابه‌جا شده‌اند و معمولاً نقایص انگشتان (سین داکتیلی [انگشتان به هم چسبیده] و براکی داکتیلی [انگشتان کوتاه]) در سمت درگیر مشاهده می‌شوند. تغییر شکل ایجاد شده توسط این نقایص می‌تواند مشکل ساز باشد، مخصوصاً در خانم‌ها به دلیل تکوین پستان، بسیار مهم است.

فقدان نسبی یا کامل عضلات شکم، سندرم شکم آلومانند (prune belly syndrome) نامیده می‌شود (شکل ۶-۱۱). در این حالت معمولاً جدار شکم خیلی نازک است و ارگان‌های شکم قابل مشاهده بوده و به آسانی قابل لمس هستند. این نقص با ناهنجاری‌های مجاری ادراری و مثانه که شامل انسداد پیشابراه است، همراه می‌باشد. این نواقص باعث تجمع مایع و اتساع شکم می‌شود. این حالت نیز منجر به آتروفی عضلات شکم می‌گردد.

شکل ۵-۱۱ توالی لهستان. عضله پکتورالیس مینور و بخشی از عضله پکتورالیس ماژور در سمت چپ بیمار وجود ندارند. به جابجایی نیپل (نوک پستان) و آرئولا (هاله) توجه کنید.

دیستروفی عضلانی (muscular dystrophy) اصطلاحی
است که برای گروهی از بیماری‌های عضلانی ارثی که باعث

(dystrophin-associated protein complex) ایجاد می‌کند که اسکلت سلولی را به ماتریکس خارج سلولی متصل می‌سازد.



شکل ۶-۱۱. سندرم شکم آلومانند: شکم به دلیل آتروفی ساختار عضلانی جدار شکم متسع شده است.

ضعف و تحلیل پیشرونده عضلانی می‌شوند، به کار می‌رود. تعداد زیادی از این نوع بیماری‌ها وجود دارند که **دیستروفی عضلانی دوشن** (Duchenne's muscular dystrophy: DMD) شایع‌ترین (۱ مورد از هر ۴۰۰۰ تولد نوزاد مذکر) آنها است. این بیماری به صورت ناهنجاری مغلوب وابسته به کروموزوم X به ارث می‌رسد و مردان خیلی بیشتر از زنان درگیر می‌شوند. دیستروفی عضلانی دوشن و دیستروفی عضلانی بکر (Becker's muscular dystrophy: BMD) به علت جهش در ژن **دیستروفین** (dystrophin) قرار گرفته بر روی کروموزوم X ایجاد می‌شوند. با این حال در DMD، دیستروفین عملکردی ساخته نمی‌شود و بیماری در سنین پایین (کمتر از ۵ سال در مقایسه با ۸ تا ۲۵ سالگی در BMD)، بسیار شدید است. دیستروفین یک پروتئین سیتوپلاسمی است که یک مجموعه پروتئینی همراه با دیستروفین

■ عضله قلبی

عضله قلبی از مزودرم احشایی اطراف لوله اندوتلیومی قلبی به وجود می‌آید. میوبلاست‌ها به وسیله اتصالات ویژه‌ای به یکدیگر اتصال می‌یابند. این اتصالات بعداً به صفحات درهم فرو رونده یا بینابینی (intercalated discs) تبدیل می‌شوند. در عضله قلبی نیز مانند عضله اسکلتی، میوفیبریل‌ها به وجود می‌آیند ولی در عضله قلبی میوبلاست با هم ادغام نمی‌شوند. در مراحل بعدی تکوین، تعدادی از دسته‌های خاص سلول‌های عضلانی حاوی میوفیبریل‌های دارای توزیع نامنظم، به وجود می‌آیند. این دسته‌ها، **رشته‌های پورکنژ** (purkinje fibers) نام داشته و دستگاه هدایتی قلب را می‌سازند.

■ عضله صاف

عضله صاف آئورت پستی و عروق بزرگ، از مزودرم صفحه جانبی و سلول‌های ستیع عصبی مشتق می‌شوند. در عروق کرونری، عضلات صاف از سلول‌های پرواپی‌کاردیال (proepicardial cells) (فصل ۱۳ را ببینید) و سلول‌های ستیع عصبی (قطعات پروگزیمال) منشأ می‌گیرند. عضلات صاف جدار لوله گوارش و مشتقات لوله گوارش، از لایه احشایی مزودرم

صفحه جانبی که این ساختارها را احاطه می‌کند، مشتق شده‌اند. فقط عضلات تنگ کننده (اسفنکتر) و گشاد کننده مردمک و بافت عضلانی غده پستان و غدد عرق، از اکتودرم مشتق می‌شوند.

عامل پاسخ سرمی (serum response factor: SRF) یک عامل رونویسی مسئول تمایز سلول عضله صاف است. این عامل توسط عوامل رشد از طریق مسیرهای فسفریلاسیون کیناز تنظیم می‌شود. میوکاردین و عوامل رونویسی وابسته به میوکاردین (**myocardin-related transcription factors: MRTFs**) به عنوان عامل فعال کننده همکار (coactivator) عمل می‌کنند تا فعالیت عامل پاسخ سرمی (SRF) را افزایش دهند. با افزایش فعالیت این عامل، آبشار ژنتیکی مربوط به تکوین عضله صاف آغاز می‌گردد.

خلاصه

اکثر عضلات از مزودرم منشأ می‌گیرند. عضلات اسکلتی از مزودرم مجاور محوری منشأ می‌گیرند که شامل دو جزء است: (۱) **سومیت‌ها** که عضلات اسکلت محوری، جدار بدن و اندام‌ها را به وجود می‌آورند و (۲) **سومیتومرها** که عضلات سر را ایجاد می‌کنند. سلول‌های پیش‌ساز بافت عضلانی از لایه‌های شکمی - طرفی (VLL) و پستی - داخلی (DML) در مومیوتوم آینده

(SHH و WNTs)، سلول‌های DML را القاء می‌کنند. بافت همبند مشتق شده از سومیت‌ها، مزودرم جداری و ستیغ عصبی (ناحیه سری)، قالبی را برای تثبیت الگوهای عضلانی فراهم می‌کند. اکثر عضلات صاف و رشته‌های عضله قلبی از مزودرم احشایی مشتق می‌شوند. عضلات صاف مردمک و غده پستانی و غدد عرق از اکتودرم تمایز می‌یابند.

□ پرسش‌ها

۱. سلول‌های عضلانی از کدام دو ناحیه سومیت ایجاد می‌شوند؟ کدام ناحیه در بخش دور از محور مزودرمی شرکت می‌کند؟ کدام عضلات از بخش‌های دور از محور و مجاور محوری ایجاد می‌شوند؟
۲. در معاینه یک نوزاد مؤنث، متوجه می‌شوید که نیپل (نوک پستان) راست او به سمت آگزیلا جابه‌جا شده و چین آگزیلاری قدامی راست او تقریباً وجود ندارد. تشخیص شما چیست؟
۳. الگوهای شکل‌گیری عضلات، وابسته به چه نوع بافتی است؟
۴. چطور می‌توانید این مطلب را توضیح دهید که عصب فرنیک که از قطعات گردنی ۳، ۴ و ۵ منشأ می‌گیرد به دیافراگم در ناحیه سینه‌ای عصب‌دهی می‌کند؟

مشتق می‌شوند. سلول‌های هر دو ناحیه در تشکیل میوتوم شرکت می‌کنند. همچنین برخی از سلول‌های VLL، مهاجرت کرده و با عبور از مرز سومیتی طرفی، وارد لایه جداری مزودرم صفحه جانبی می‌شوند. این مرز دو بخش مزودرمی را در رویان از هم جدا می‌کند: (۱) **بخش مجاور محوری** (primaxial domain) که اطراف لوله عصبی است و تنها شامل سلول‌های مشتق شده از سومیت (مزودرم مجاور محوری) می‌باشد و (۲) **بخش دور از محور** (abaxial domain) که از لایه جداری مزودرم صفحه جانبی به اضافه سلول‌های مشتق شده از سومیت که از مرز سومیتی طرفی گذشته و به این ناحیه مهاجرت کرده‌اند، تشکیل شده است (شکل ۱-۱۱). سلول‌های پیش‌ساز عضلانی دور از محور به عضلات اینفرراهیوئید، جدار شکم (مستقیم شکمی، مایل داخلی، مایل خارجی و عرضی شکم) و عضلات اندام‌ها تمایز می‌یابند. سلول‌های پیش‌ساز عضلانی مجاور محوری، عضلات پشت، برخی عضلات کمر بند شانه‌ای و عضلات بین‌دنده‌ای را می‌سازند (جدول ۱-۱۱). عضلات پشت (عضلات روی محوری) توسط شاخه‌های اولیه پشتی و عضلات اندام‌ها و جدار بدن (عضلات زیر محوری) توسط شاخه‌های اولیه شکمی عصب‌دهی می‌شوند. پیام‌های مولکولی برای القای سلول عضلانی از بافت مجاور سلول‌های عضلانی آینده منشأ می‌گیرند. بنابراین پیام‌هایی از مزودرم صفحه جانبی (BMPs) و اکتودرم رویی (WNTs)، سلول‌های VLL را القاء می‌کنند. در حالی که پیام‌هایی از لوله عصبی و نوتوکورد



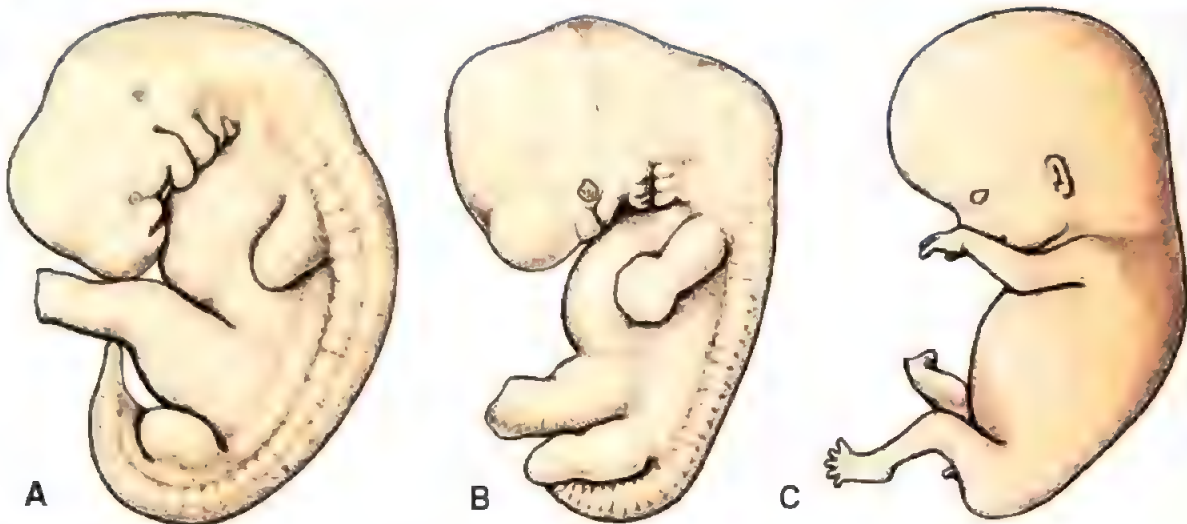
■ رشد و تکوین اندام‌ها

در رویان ۶ هفته‌ای، بخش انتهایی جوانه‌های اندامی پهن می‌شوند تا صفحات دستی و پای (hand-and foot plates) را بسازند. این بخش توسط یک تنگ‌شدگی مدور از قطعه پروگزیمال جدا می‌شود (شکل ۱۲-۱C). بعداً یک تنگ‌شدگی دوم بخش پروگزیمال را به دو قسمت تقسیم می‌کند، به طوری که بخش‌های اصلی اندام‌ها شکل می‌گیرند (شکل ۱۲-۱D). انگشتان دست و پا وقتی شکل می‌گیرند که مرگ سلولی در AER این ستیغ را به پنج قسمت تقسیم می‌کند (شکل ۱۲-۳A). ادامه شکل‌گیری انگشتان به رشد ممتد و رو به بیرون آنها تحت تأثیر پنج قطعه اکتودرم ستیغ، متراکم شدن مزانشیم برای ایجاد شعاع‌های انگشتی (digital rays) غضروفی و مرگ بافت بینابینی بین شعاع‌های انگشتی بستگی دارد (شکل ۱۲-۳B,C).

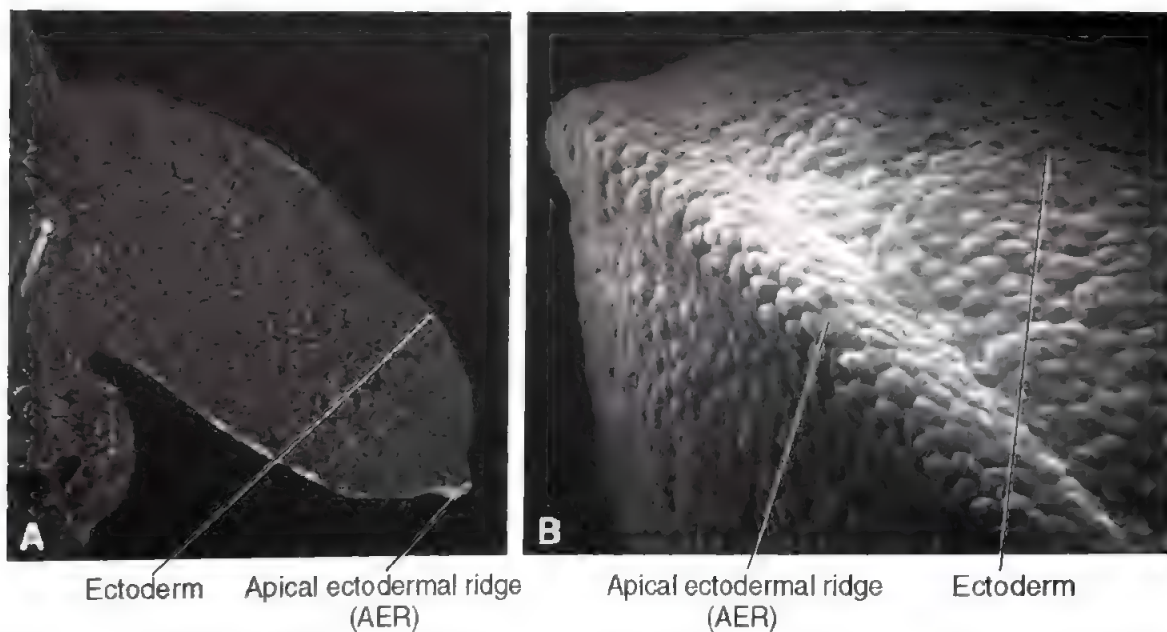
تکوین اندام‌های فوقانی و تحتانی مشابه هم است به جز اینکه شکل‌گیری اندام تحتانی تقریباً ۱ تا ۲ روز دیرتر از اندام فوقانی است. همچنین در طول هفته هفتم بارداری، اندام‌ها در جهت‌های مختلف می‌چرخند. اندام فوقانی ۹۰ درجه به سمت خارج می‌چرخد به طوری که عضلات اکستنسور در سطح طرفی و خلفی و انگشتان شست دست‌ها رو به خارج قرار می‌گیرند، در حالی که اندام تحتانی تقریباً ۹۰ درجه رو به داخل می‌چرخد و عضلات اکستنسور در سطح قدامی و انگشت شست پا رو به سمت داخل قرار می‌گیرد.

زمانی که نمای خارجی شکل می‌گیرد، مزانشیم در جوانه‌ها شروع به متراکم شدن کرده و به کندروسیت‌ها تمایز می‌یابد (شکل ۱۲-۴). در هفته ششم تکوین، اولین مدل‌های غضروف هیالین (شفاف) که به استخوان‌های اندام‌ها تبدیل خواهند شد، توسط این کندروسیت‌ها ساخته می‌شوند (شکل‌های ۱۲-۴ و

اندام‌ها به همراه کمربندهای شانهای و لگنی دستگاه اسکلتی ضمیمه (appendicular skeleton) را ایجاد می‌کنند. در پایان هفته چهارم، تکوین جوانه‌های اندامی (limb buds) به شکل برآمدگی‌هایی از جدار طرفی بدن بیرون می‌زنند. در این مرحله اندام‌ها به صورت ستیغ (ridge) ظاهر می‌گردند (شکل ۱۲-۱A). در ابتدا، اندام‌های فوقانی پدیدار می‌شوند و سپس ۱ تا ۲ روز بعد از آن، اندام‌های تحتانی نیز ظاهر می‌شوند. در هفته پنجم، اندام‌ها به مرحله جوانه (bud stage) می‌رسند (شکل ۱۲-۱B). در ابتدا جوانه اندام‌ها شامل هسته مزانشیمی مشتق از لایه سوماتیک (جداری) مزودرم صفحه جانبی که استخوان‌ها و بافت‌های همبند اندام را خواهند ساخت، است. این هسته مزانشیمی توسط لایه اکتودرم مکعبی پوشیده شده است. اکتودرم در کنار دیستال اندام ضخیم شده و ستیغ اکتودرمی رأسی (apical ectodermal ridge: AER) را شکل می‌دهد (شکل‌های ۱۲-۲ و ۱۲-۹A). این ستیغ اثر القایی بر روی مزانشیم مجاور داشته و باعث می‌شود که مزانشیم به شکل جمعیتی از سلول‌های تمایز نیافته باقی بماند که به سرعت در حال تزايد هستند و ناحیه تمایز نیافته (undifferentiated zone) را ایجاد می‌کنند. با رشد اندام، سلول‌های دورتر از محل اثر AER شروع به تمایز به غضروف و عضله می‌کنند. بدین طریق، تکوین اندام از پروگزیمال به دیستال ادامه یافته و سه بخش ایجاد می‌گردد: استیلوپد (stylopod) [هومروس و فمور]، زئوگپود [zeugopod] [رادیوس / اولنا و تیبیا / فیولا] و اتوپود (autopod) [کارپال‌ها، متاکارپال‌ها، انگشتان دست / تارسال‌ها، متاتارسال‌ها، انگشتان پا].



شکل ۱-۱۲. تکوین جوانه‌های اندامی در رویان‌های انسان. A. در ۴ هفتگی: بیرون‌زدگی‌های در امتداد جدار طرفی بدن که ستیخ‌ها (ridges) را می‌سازند. B. در ۵ هفتگی: جوانه‌های (buds) اندام‌ها به وجود می‌آیند. C. در ۶ هفتگی: صفحات دستی و پایی تشکیل می‌شوند. D. در ۸ هفتگی: انگشتان دست و پا ظاهر می‌شوند. تکوین اندام تحتانی ۱ تا ۲ روز، از اندام فوقانی دیرتر است.

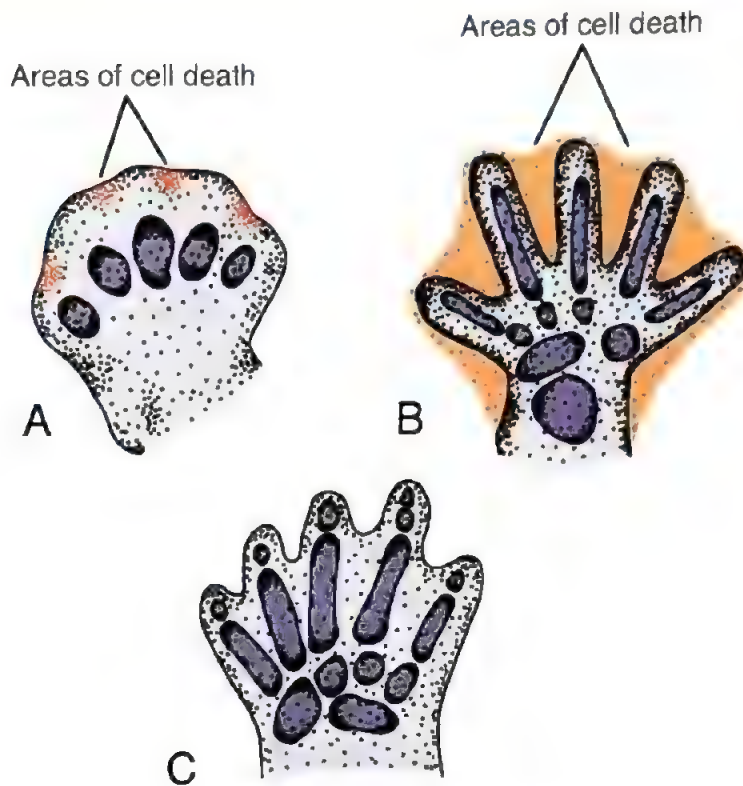


شکل ۲-۱۲. A. مقطع طولی از جوانه اندامی رویان جوجه. در این تصویر، هسته مزانشیمی پوشیده شده با لایه‌ای از اکتودرم دیده می‌شود. در کنار دیستال اندام ضخیم می‌شود تا AER را بسازد. در انسان‌ها، این اتفاق در طول هفته پنجم تکوین اتفاق می‌افتد. B. نمای بیرونی اندام جوجه با بزرگ‌نمایی بالا، اکتودرم و ناحیه تخصصی شده در نوک اندام را که ستیخ اکتودرمی رأسی (AER) نامیده می‌شود، نشان می‌دهد.

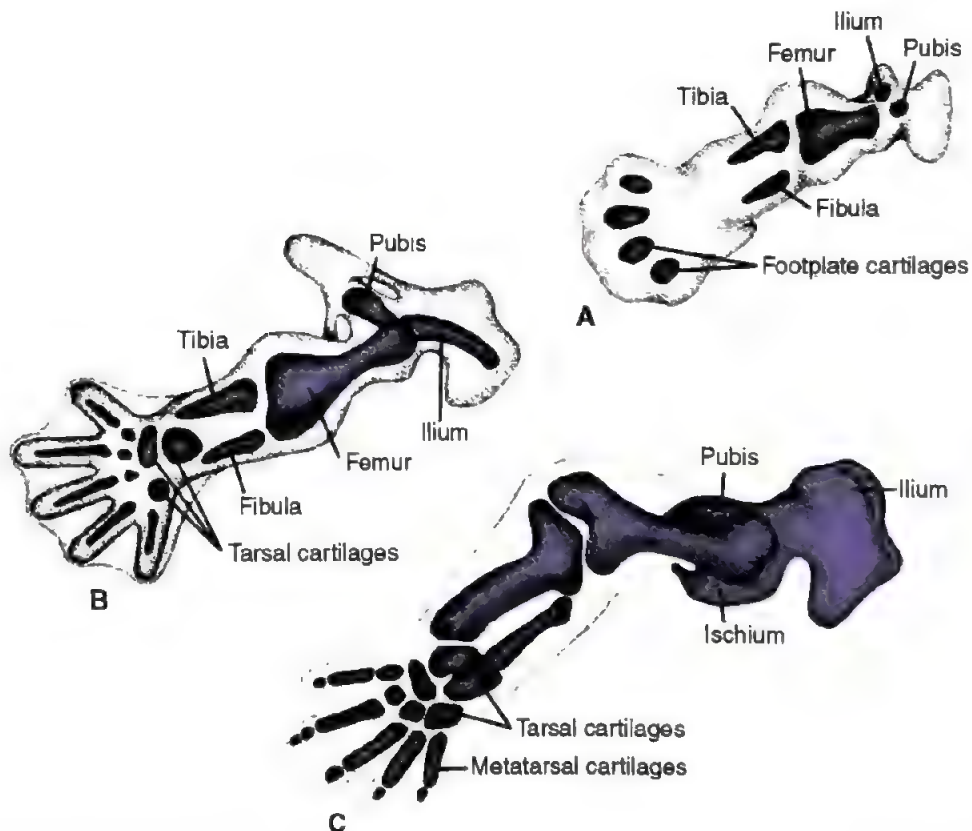
مشخص نیستند اما به نظر می‌رسد مولکول WNT14 ترشح شده، پیام القاکننده باشد.

استخوانی‌شدن استخوان‌های اندام‌ها (استخوانی‌شدن داخل غضروفی) با پایان دوره رویانی شروع می‌شود. مراکز استخوانی‌شدن اولیه در هفته دوازدهم تکوین در تمام استخوان‌های اندام‌ها وجود دارند. استخوان‌سازی داخل

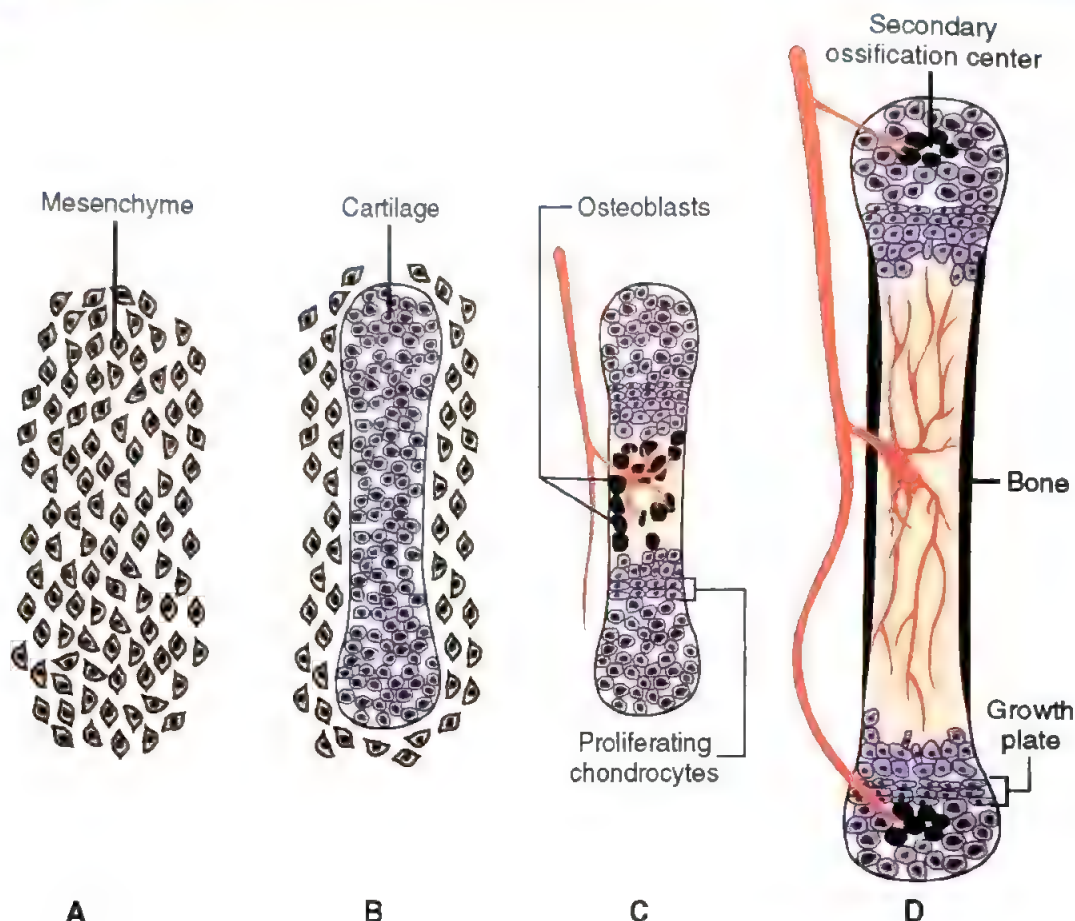
(۱۲-۵). مفاصل به هنگام توقف غضروف‌سازی، در تراکم‌های غضروفی ساخته می‌شوند و تشکیل یک بخش با عنوان بین‌ناحیه‌ای مفصلی (joint interzone) القا می‌شود. تعداد و تراکم سلول‌ها در این ناحیه زیاد می‌شود و سپس با مرگ سلولی، حفره مفصلی شکل می‌گیرد. سلول‌های اطراف به کپسول مفصلی تمایز می‌یابند. عوامل تنظیم‌کننده موقعیت مفاصل



شکل ۳-۱۲. تصویر شماتیک دست انسان، ۹. در روز ۴۸، مرگ سلولی در ستیغ اکتودرمی راسی (AER)، یک ستیغ جدا برای هر انگشت به وجود می آورد. B. در روز ۵۱، مرگ سلولی در فضاهای بین انگشتی باعث جدا شدن انگشتان می شود. C. در روز ۵۶، انگشتان به طور کامل جدا شده اند.



شکل ۴-۱۲. اندام تحتانی رویان در ابتدای هفته ششم که اولین مدل های غضروفی هیالینی را نشان می دهد. B. C. تشکیل کامل مدل های غضروفی به ترتیب در پایان هفته ششم و آغاز هفته هشتم تکوین.



شکل ۵ ۱۲. تشکیل درون غضروفی استخوان. ۱. سلول‌های مزانشیمی شروع به تراکم و تمایز به کندروسیت‌ها می‌کنند. B. کندروسیت‌ها یک مدل غضروفی برای استخوان آینده می‌سازند. C, D. عروق خونی به مراکز الگوی غضروفی هجوم آورده و استئوبلاست‌ها (سلول‌های سیاه) را به آن محل آورده و تزاید سلول‌های کندروسیتی را به انتهاهای (اپیفیزهای) استخوان‌ها محدود می‌کنند. کندروسیت‌های سمت تنه (دیافیز)، دچار هایپرتروفی و آپوپتوز می‌شوند، به طوری که ماتریکس اطراف را نیز مینرالیزه [معدنی] می‌کنند. استئوبلاست‌ها به ماتریکس مینرالیزه شده متصل شده و ماتریکس استخوانی را رسوب می‌دهند. بعداً همان طور که عروق خونی به اپیفیز هجوم می‌آورند، مراکز استخوان‌سازی ثانویه شکل می‌گیرند. رشد استخوان‌ها با تکثیر کندروسیت‌ها در صفحات رشد حفظ می‌شود.

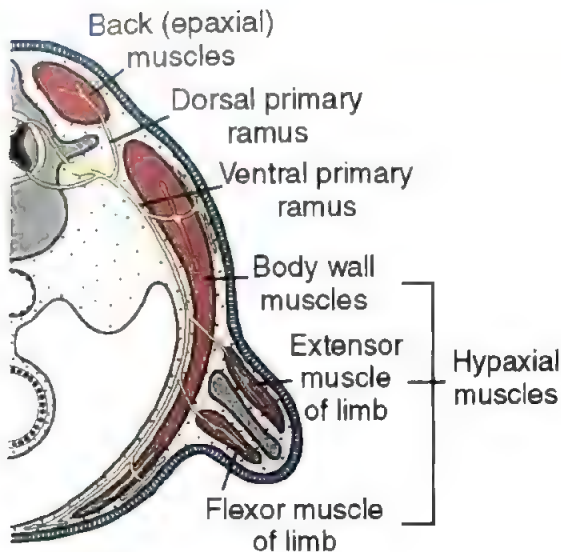
می‌رود (شکل ۵-۱۲). وقتی استخوان طول نهایی خود را کسب کرد، صفحات اپیفیزی محو شده و اپیفیزها با تنه استخوان یکی می‌شوند.

در استخوان‌های بلند، یک صفحه اپیفیزی در هر انتها وجود دارد ولی در استخوان‌های کوچک‌تر مثل بند انگشتان این صفحه تنها در یک انتها وجود دارد. در استخوان‌های نامنظم مثل مهره‌ها نیز یک یا چند مرکز اولیه استخوان‌سازی و معمولاً چندین مرکز ثانویه وجود دارند.

تشکیل مفاصل سینوویال (synovial joints) همزمان با آغاز تراکم مزانشیمی جهت ساخت غضروف شروع می‌شود. بنابراین در ناحیه بین پیش‌سازهای استخوانی غضروفی که

غضروفی به تدریج از مرکز اولیه در تنه یا دیافیز (dyaphysis) استخوان به سمت انتهاهای الگوی غضروفی پیش می‌رود (شکل ۵-۲).

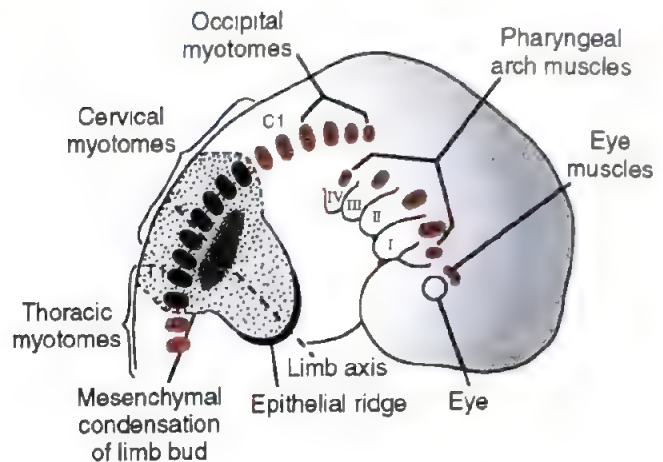
در هنگام تولد، دیافیز استخوان معمولاً به طور کامل استخوانی شده است اما دو انتها یا اپیفیزها (epiphyses) هنوز غضروفی هستند. با این وجود، کمی بعدتر، مراکز استخوان‌سازی در اپیفیزها ظاهر می‌شوند. موقتاً یک صفحه غضروفی بین مراکز استخوان‌سازی دیافیزی و اپیفیزی باقی می‌ماند. این صفحه، صفحه اپیفیزی (epiphyseal plate) نام داشته و نقش مهمی در رشد طولی استخوان‌ها ایفا می‌کند. استخوانی‌شدن داخل غضروفی در دو سوی این صفحه پیش



شکل ۷-۱۲. سلول‌های عضلانی که به سمت اندام‌ها می‌روند به دو کمپارتمنت پشتی (اکستنسور) و شکمی (فلکسور) تقسیم می‌شوند. عضلات توسط شاخه‌های اولیه شکمی عصب‌دهی می‌گردند. این شاخه‌ها به دو زیرشاخه پشتی و شکمی تقسیم شده و وارد کمپارتمنت مخصوص به خود می‌شوند. در نهایت زیرشاخه‌های انشعابات پشتی و شکمی به هم پیوسته و اعصاب بزرگ پشتی و شکمی را به وجود می‌آورند.

(شکل ۶-۱۲). با این وجود با طول شدن جوانه‌های اندامی، در ابتدا بافت عضله به دو جزء فلکسور و اکستنسور تقسیم می‌شود (شکل ۷-۱۲). سپس تقسیمات و ادغام‌های دیگری نیز صورت می‌گیرد به طوری که ممکن است تک‌تک عضلات از بیش از یک قطعه [سومیت] به وجود بیایند. مجموعه الگوهای نهایی عضلات، توسط بافت همبند مشتق شده از مزودرم صفحه جانبی تعیین می‌گردد.

جوانه‌های اندام فوقانی، مقابل پنج قطعه گردنی تحتانی و دو قطعه سینه‌ای فوقانی (شکل ۶-۱۲) و جوانه‌های اندام تحتانی مقابل چهار قطعه کمری تحتانی و دو قطعه خاجی فوقانی قرار دارند. به محض تشکیل جوانه‌ها، شاخه‌های اولیه شکمی (ventral primary rami) از اعصاب نخاعی مربوطه وارد بافت مزانشیم می‌شوند. در ابتدا، هر شاخه شکمی به زیرشاخه‌های پشتی و شکمی (dorsal and ventral branches) [مربوط به قطعه نخاعی خود] تقسیم می‌شود. اما پس از مدت زمان اندکی، این زیرشاخه‌های پشتی و شکمی با هم یکی شده و اعصاب پشتی و شکمی بزرگی را می‌سازند (شکل ۷-۱۲). در نتیجه، عصب رادیال (radial nerve) که

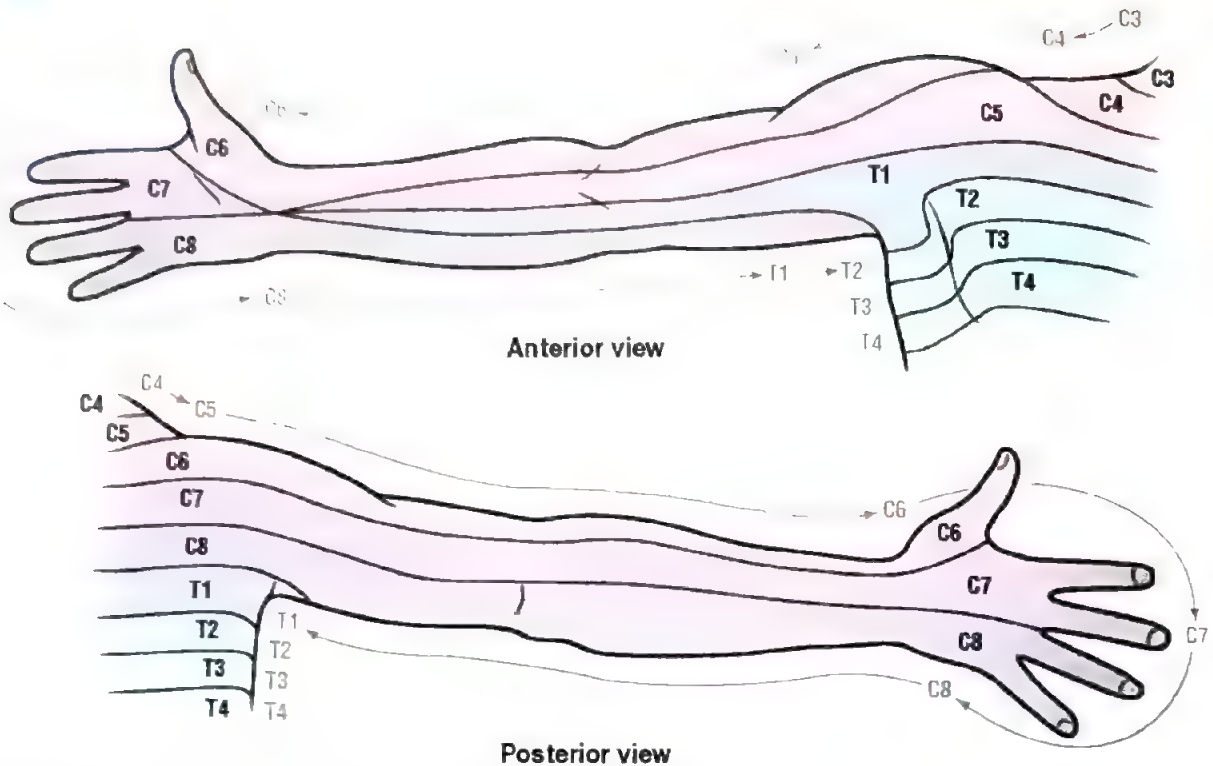


شکل ۶-۱۲. سلول‌های عضلانی برای اندام‌ها از سومیت‌ها (در قطعات خاصی) مشتق می‌شوند. این قطعات برای اندام فوقانی C5-T2 و برای اندام تحتانی L2-S2 هستند. در نهایت عضلات از بیش از یک قطعه به وجود می‌آیند و الگوی قطعه‌ای اولیه از بین می‌رود.

منطقه بین‌ناحیه‌ای (interzone) نامیده می‌شود (به عنوان مثال بین فمور و تیبیا در محل مفصل زانو)، مزانشیم متراکم شده و به بافت لیفی متراکم تمایز می‌یابد. سپس این بافت لیفی، غضروف مفصلی (articular cartilage) [غضروف پوشاننده انتهای دو استخوان مجاور]، غشاهای سینوویال (synovial membranes)، منیسک‌ها (menisci) و رباط‌های (ligaments) داخل کپسول مفصلی (به طور مثال رباط‌های صلیبی قدامی و خلفی در مفصل زانو) را می‌سازد. کپسول مفصلی (joint capsule) از سلول‌های مزانشیمی اطراف منطقه بین‌ناحیه‌ای مشتق می‌شود. مفاصل لیفی (fibrous joints) [به طور مثال درزها در جمجمه] نیز از منطقه بین‌ناحیه‌ای ایجاد می‌شود. منتهی در اینجا این منطقه به صورت یک ساختار لیفی متراکم باقی می‌ماند.

■ عضلات اندام‌ها

عضلات اندام‌ها از سلول‌های شکمی - طرفی (ونترولترال) سومیت‌ها ایجاد می‌شوند. این سلول‌ها به اندام‌ها مهاجرت کرده و عضلات را می‌سازند. این اجزای عضلانی در ابتدا به علت مشتق شدن از سومیت‌های مربوط به خود، حالت قطعه‌ای دارند



شکل ۸-۱۲. اندام فوقانی به همراه عصب‌دهی حسی به درماتوم‌های نشان داده شده. توجه کنید که عصب‌دهی حس اندام الگوی قطعه‌ای خود را حفظ کرده‌اند. این الگو نشان‌دهنده منشأ رویان‌شناختی هر درماتوم و عصب‌دهی آن است.

هومئوباکس (homeobox) در الگوهای دارای همپوشانی با هم از سر تا دم (فصل ۶ را ببینید) (برخی ژن‌ها حدود سری (cranial limits) بیشتری در مقایسه با بقیه ژن‌ها دارند) بیان می‌شوند. برای مثال، حد سری بیان *HOXB8* در کنار سری (کرانیال) اندام فوقانی است و بیان اشتباه این ژن موقعیت اندام‌ها را تغییر می‌دهد، اختصاصی شدن اندام فوقانی، توسط عامل رونویسی *TBX5* و اختصاصی شدن اندام تحتانی توسط *TBX4* تنظیم می‌شود.

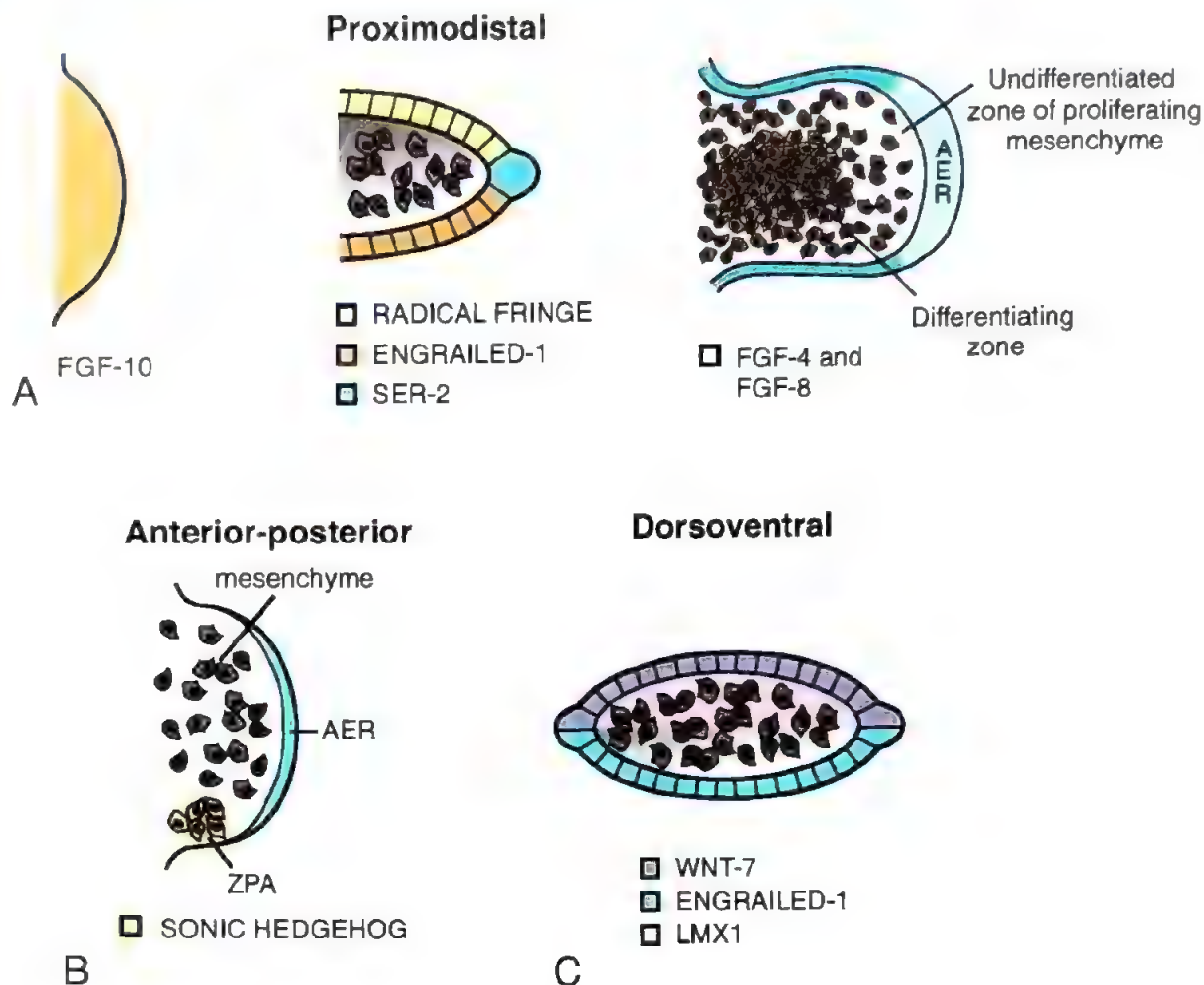
وقتی موقعیت در طول محور سری - دمی مشخص شد، باید رشد در طول محورهای پروگزیمال - دیستال، قدامی - خلفی و پشتی - شکمی تنظیم شود (شکل ۹-۱۲). بیرون زدن اندام، با فاکتور رشد فیبروبلاست ۱۰ (*FGF10*) مترشح از سلول‌های مزودرم صفحه جانبی، آغاز می‌شود (شکل ۹A-۱۲). وقتی بیرون‌زدگی شروع شد، پروتئین‌های شکل‌دهنده استخوان (*BMPs*) که در اکتودرم شکمی بیان می‌شوند، شکل‌گیری *AER* را توسط پیام‌رسانی از طریق ژن هومئوباکس *MSX2* القاء می‌کنند. بیان ژن *RADICAL FRINGE* (همولوگ ژن *fringe* مگس سرکه) در نیمه پشتی اکتودرم اندام، موقعیت

به عضلات گستنسور عصب‌دهی می‌کند، از اجتماع زیرشاخه‌های قطعه‌ای پشتی و اعصاب اولنار (*ulnar*) و مدین (*median*) که عضلات فلکسور را عصب می‌دهند، از اجتماع زیرشاخه‌های شکمی تشکیل می‌شوند. بلافاصله پس از اینکه این اعصاب وارد جوانه اندام‌ها شدند، تماس نزدیکی با تراکم‌های مزودرمی در حال تمایز برقرار می‌کنند. این تماس اولیه بین سلول‌های عصبی و عضلانی، پیش‌نیاز تمایز عملکردی کامل آنها است.

اعصاب نخاعی علاوه بر اینکه نقش مهمی در تمایز و عصب‌دهی حرکتی عضلات اندام‌ها بازی می‌کنند، عصب‌دهی حسی درماتوم‌ها را نیز به عهده دارند. علیرغم اینکه الگوی درماتومی اولیه در اثر رشد و چرخش اندام‌ها تغییر می‌کند، اما در فرد بالغ نیز همچنان می‌توان توالی منظم درماتوم را مشاهده کرد (شکل ۸-۱۲).

تنظیم مولکولی تکوین اندام‌ها

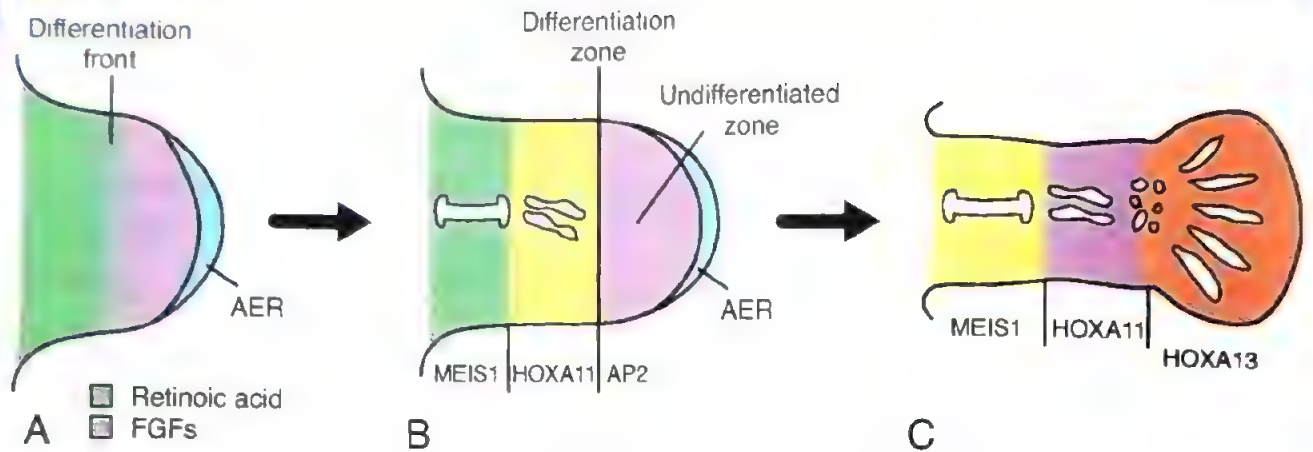
قرارگیری اندام‌ها در محور سری - دمی (craniocaudal axis) در نواحی طرفی رویان، توسط ژن‌های *HOX* که در امتداد این محور بیان می‌شوند، تنظیم می‌گردد. این ژن‌های



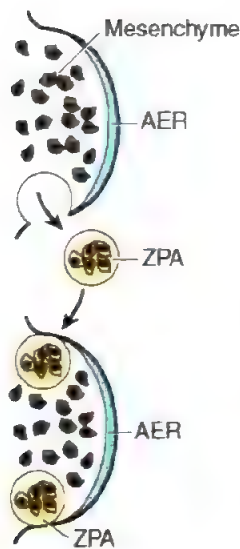
شکل ۹-۱۲ تنظیم مولکولی سازمان‌دهی و رشد اندام. ۱. بیرون زدن اندام با اثر FGF10 مترشح توسط مزودرم صفحه جانبی در نواحی سازنده اندام شروع می‌شود. وقتی رشد رو به بیرون شروع شد، AER توسط BMPs القاء می‌شود و توسط ژن *RADICAL FRINGE* که در اکتودرم پستی بیان می‌شود، به موقعیت خود محدود می‌شود. در عوض، بیان این ژن، بیان *SER2* را در سلول‌های مقعصد القاء می‌کند تا AER را بسازد. بعد از اینکه AER مشخص شد، FGF4 و FGF8 از AER برای حفظ ناحیه پیشرفت (سلول‌های مزانشیمی مجاور لبه که به سرعت در حال تزايد هستند) بیان می‌شوند. B. الگو و سازماندهی قدامی - خلفی اندام توسط سلول‌ها در ZPA در کنار خلفی تنظیم می‌شود. این سلول‌ها اسید رتینوئیک (ویتامین A) تولید می‌کنند. اسید رتینوئیک هم بیان *SHH* (تنظیم کننده الگودهی و سازمان‌دهی) را آغاز می‌کند. C. محور پستی - شکمی اندام، توسط *WNT7a* که در اکتودرم پستی بیان می‌شود، هدایت می‌گردد. این ژن بیان عامل رونویسی *LMX1* را در مزانشیم پستی القاء می‌کند و این سلول‌ها را به سلول‌های پستی تبدیل می‌کند.

FGF8 که ناحیه تمایز نیافته (تجمعی از سلول‌های مزانشیمی مجاور AER که به سرعت در حال تزايد هستند) را حفظ می‌کنند، را بیان می‌کند (شکل ۹A-۱۲). سپس رشد دیستال اندام با این سلول‌هایی که سریع در حال تزايد بوده و تحت تأثیر FGFs هستند، متأثر می‌گردد. با ادامه رشد، سلول‌های مزانشیمی در انتهای پروگزیمال ناحیه تمایز نیافته، دیگر تحت تأثیر پیام‌ها از سوی FGFs نیستند ولی در عوض تحت کنترل سایر مولکول‌های پیام‌رسان شروع به تمایز می‌کنند (شکل

AER را به نوک دیستال اندام‌ها محدود می‌کند. این ژن بیان *SER2* (همولوگ ژن *serrate* مگس سرکه) را در مرز بین سلول‌هایی که ژن *RADICAL FRINGE* را بیان می‌کنند و آنهایی که بیان نمی‌کنند، القاء می‌کند. در این مرز است که AER شکل می‌گیرد. در شکل‌گیری این مرز، بیان *ENGRAILED-1* در سلول‌های اکتودرم شکمی کمک کننده است، زیرا این ژن بیان *RADICAL FRINGE* را مهار می‌کند (شکل ۹A-۱۲). AER بعد از ایجاد شدن، **FGF4** و



شکل ۱۰-۱۲. نمای شماتیک نشان‌دهنده سازمان‌دهی اندام در امتداد محور پروگزیمال - دیستال. ۱. در مراحل اولیه بیرون‌زدن اندام، سلول‌های زیر AER در اثر مواجهه با FGFs مترشح از AER، در وضعیت تمایز نیافته با سرعت تکثیر بالا (منطقه تمایز نیافته) باقی می‌مانند. ولی در عوض، سلول‌هایی که دورتر از AER هستند، در معرض اسید رتینوئیک (مترشح از سلول‌های مزانشیمی نمای طرفی بدن رویان) قرار می‌گیرند. این دو جمعیت سلولی در محل تمایز به هم می‌رسند. با ادامه رشد، سلول‌های پروگزیمال تحت تأثیر اسید رتینوئیک و آبشار ژنتیکی، به استیلوپد تمایز می‌یابند. زمانی که این روند اتفاق می‌افتد، محل تمایز به دیستال جابه‌جا شده و تحت تأثیر *SHH* و سایر ژن‌ها قرار گرفته و زئوگوپد تمایز می‌یابد. C. در نهایت، ترشح FGFs از AER خاتمه یافته و اتوپد تمایز می‌یابد. زمانی که AER فعال است، ژن مارکر (marker gene) برای منطقه تمایز نیافته، عامل رونویسی *AP2* (B) است. این ژن نقش مهمی در حفظ ترشح FGF توسط AER بازی می‌کند. ژن‌های مارکر برای سه منطقه اندام تمایز یافته (C) شامل *MEIS1* (استیلوپد)، *HOXA11* (زئوگوپد) و *HOXA13* (اتوپد) می‌باشند.



شکل ۱۱-۱۲. روند آزمایشگاهی پیوند ZPA جدید از یک جوانه اندامی به جوانه دیگر در جنین جوجه. نتیجه ایجاد اندامی با دوگانگی (تقارن) آینه‌ای انگشتان (بسیار شبیه انگشتان مجاور) است. این اتفاق نقش ZPA را در تنظیم الگوی قدامی - خلفی اندام نشان می‌دهد. پروتئین *SHH* مولکولی است که توسط ZPA برای اعمال این تنظیم، ترشح می‌شود.

۱۰-۱۲). برای مثال، اسید رتینوئیک (retinoic acid) [که در سلول‌های مزانشیمی نواحی طرفی رویان ساخته می‌شود]، به عنوان یک مورفوژن عمل کرده و یک آبشار ژنتیکی را برای اختصاصی شدن و تمایز استیلوپد، آغاز می‌کند. یک ژن مارکر (marker gene) برای این ناحیه، عامل رونویسی *MEIS1* است که احتمال دارد در این روند شرکت کند. در تمایز نواحی زئوگوپد و اتوپد، ژن‌های دیگر شامل *SONIC* (*SHH*) *HEDGEHOG* دخیل هستند. ژن‌های مارکر برای زئوگوپد شامل *HOXA11* و برای اتوپد شامل *HOXA13* می‌باشند (شکل ۱۰C-۱۲). با اینکه هنوز مشخص نیست که آیا این مارکرها نقشی در روند تمایز بازی می‌کنند یا نه، ولی ژن‌های *HOX* به طور عمومی نقش حیاتی در الگودهی استخوان‌های اندام‌ها دارند.

سازماندهی محور قدامی - خلفی اندام، توسط ناحیه‌ای با فعالیت قطبی‌کننده (zone of polarizing activity: ZPA) تنظیم می‌شود. این ناحیه خوشه‌ای از سلول‌ها در کنار خلفی اندام در نزدیکی AER است (شکل ۹B-۱۲). این سلول‌ها، عامل ترشح شده *SHH* را تولید می‌کنند. *SHH* یک مورفوژن شرکت‌کننده در اختصاصی شدن و ایجاد محور قدامی-

ژن‌های الگو دهنده در اندام، حلقه‌های فیدبکی دارند. بنابراین FGFs در AER، باعث فعالیت *SHH* در ZPA می‌شوند، در حالی که *WNT7a* پیام *SHH* را حفظ می‌کند که این مسئله نیز می‌تواند بیان FGF را در AER تنظیم کند.

هر چند که ژن‌های الگو دهنده محورهای اندام‌ها مشخص شده‌اند ولی ژن‌های *HOX* نوع و شکل استخوان‌های اندام‌ها را تنظیم می‌کنند. بنابراین بیان ژن *HOX* وابسته به بیان ترکیبی *SHH* و *FGF* است. این بیان ترکیبی باعث بیان *HOX* در سه مرحله در اندام‌ها متناسب با نواحی پروگزیمال (استیلوپد [stylopod]: هومروس و فمور)، میانی (زئوگپود [zeugopod]: رادیوس / اولنا؛ تیبیا / فیبولا) و دیستال (اتوپود [autopod]: دست و پا) می‌شود. ژن‌های خوشه‌های *HOXA* و *HOXD* تعیین کننده‌های اولیه در اندام‌ها برای الگو دهی استخوان‌ها هستند. بنابراین ممکن است بیان نامناسب هر یک از این دو ژن منجر به کوتاهی اندام و مضاعف (دوگانه) شدن قدامی - خلفی (anterior-posterior duplication) شود. به طور مشابهی در محور سری - دمی رویان، الگوهای بیان ژن‌های *HOX* با هم همپوشانی دارند تا سازماندهی و الگو دهی را تنظیم کنند. عواملی که اندام فوقانی را در برابر اندام تحتانی متمایز می‌کنند، شامل عوامل رونویسی *TBX5* (اندام‌های فوقانی) و *TBX4* همراه با *PITX1* (اندام‌های تحتانی) هستند.

خلفی است. به طور مثال، انگشتان دست در ترتیب صحیحی ظاهر می‌شوند به طوری که انگشت شست در سمت رادیال (قدامی) قرار می‌گیرد. با ادامه رشد اندام، ZPA به سمت دیستال جابجا می‌شود تا در نزدیکی کنار خلفی AER باقی بماند. بیان نامناسب *SHH* در حاشیه قدامی اندام (که ZPA در کنار خلفی آن به طور طبیعی بیان می‌شود)، باعث ایجاد یک دو برابرسدگی (تقارن) آینه‌ای (mirror image duplication) ساختارهای اندام می‌شود (شکل ۱۱-۱۲).

محور پشتی - شکمی نیز توسط BMPs در اکتودرم شکمی تنظیم می‌شود. BMPs بیان عامل رونویسی *EN1* را القاء می‌کنند. *EN1* نیز بیان *WNT7a* را مهار می‌کند و بیان آن را به اکتودرم پشتی اندام محدود می‌کند. *WNT7a* یک عامل ترشح شده است که بیان *LMX1* (عامل رونویسی حاوی یک بخش هومئو [homeodomain]) را در مزانشیم پشتی القاء می‌کند (شکل ۹C-۱۲). *LMX1* سلول‌ها را اختصاصی می‌کند تا "پشتی" شوند و اجزاء پشتی - شکمی را مشخص می‌کند. علاوه بر آن، *WNT7a* بیان *SHH* را در ZPA حفظ می‌کند و از این رو به طور غیرمستقیم الگوی قدامی - خلفی را نیز تحت تأثیر قرار می‌دهد. این دو ژن در مسیرهای پیام‌رسانی در مگس سرکه نیز از لحاظ عملکردی به یکدیگر وابستگی دارند که این برهم‌کنش‌ها در مهره‌داران نیز حفظ شده است. در اصل، همه

نکات بالینی

سن استخوانی

رادیولوژیست‌ها از ظهور مراکز استخوان‌سازی مختلف برای مشخص کردن اینکه کودک به سن بلوغ مناسب رسیده است یا خیر، استفاده می‌کنند. اطلاعات کاربردی درباره سن استخوانی (bone age)، از بررسی‌های استخوانی شدن دست‌ها و مچ‌های کودکان به دست می‌آید. آنالیز پیش از تولد استخوان‌های جنین توسط سونوگرافی، اطلاعاتی درباره رشد جنین و سن بارداری ارائه می‌دهد.

نواقص اندامی

ناهنجاری‌های اندامی تقریباً در ۶ مورد از هر ۱۰,۰۰۰ تولد زنده اتفاق می‌افتد که در ۳/۴ مورد در هر ۱۰,۰۰۰ تولد، اندام فوقانی و ۱/۱ مورد در هر ۱۰,۰۰۰ تولد، اندام تحتانی درگیر می‌شود. این نواقص اغلب با سایر نواقص مادرزادی که

دستگاه‌های مجسمه‌ای - صورتی، قلبی و ادراری - تناسلی را درگیر می‌کنند، همراه هستند. ناهنجاری‌های اندام‌ها به شدت متنوع هستند و ممکن است با عدم وجود نسبی (مرومیلیا [meromelia]) یا کامل (آملیا [amelia]) یک یا چند اندام ظاهر شوند (شکل ۱۲A-۱۲). گاهی اوقات استخوان‌های بلند وجود ندارند و دست‌ها و پاهای رشد نیافته، توسط استخوان‌های کوچک نامنظم به تنه متصل شده‌اند (فوکومیلیا [phocomelia]); شکلی از مرومیلیا (شکل ۱۲B-۱۲). گاهی اوقات همه قطعات اندام‌ها وجود دارند اما به طور غیرطبیعی کوتاه هستند (میکرومیلیا [micromelia]).

با وجود اینکه این ناهنجاری‌ها نادر و عمدتاً ارثی هستند، ولی مواردی از نواقص اندامی القاء شده توسط تراژوژن‌ها ثبت شده‌اند. برای مثال، تعداد زیادی از کودکان در بین سال‌های ۱۹۵۷ تا ۱۹۶۲ با نقص اندام متولد شدند.



شکل ۱۲-۱۲. کودک با آملیای یکطرفه و نقایص چندگانه در اندام فوقانی چپ. B بیمار مبتلا به نوعی از مرومیلیا که فوکومیلیا گفته می‌شود. دست‌ها توسط استخوان‌های نامنظم به تنه متصل شده‌اند.

انگشت است. به وجود انگشتان اضافی در دست یا پا، پلی‌داکتیلی (polydactyly) گفته می‌شود (شکل ۱۲-۱۳C). انگشتان اضافه اغلب اتصالات عضلانی مناسب ندارند. ناهنجاری‌های پلی‌داکتیلی معمولاً دوطرفه هستند، در حالی که عدم وجود یک انگشت [اکتروداکتیلی (ectrodactyly)] مثل شست، معمولاً یک‌طرفه اتفاق می‌افتد.

دست و پای شکاف‌دار (cleft hand and foot) شامل یک شکاف غیرطبیعی بین استخوان‌های متاکارپ دوم و چهارم و بافت‌های نرم است. استخوان‌های بند انگشت و متاکارپ سوم تقریباً همیشه وجود ندارند و ممکن است انگشت اشاره و شست و انگشتان چهارم و پنجم با هم ادغام شده باشند (شکل ۱۲-۱۳D). دو قسمت به وجود آمده در دست در این حالت، در مقابل هم قرار می‌گیرند.

تعدادی از جهش‌های ژنی بر روی اندام‌ها و گاهی بر روی سایر ساختارها اثر می‌گذارند (جدول ۱-۱۰ را ببینید). نقش ژن‌های *HOX* در تکوین اندام‌ها توسط دو فنوتیپ غیرطبیعی که با جهش در این ژن‌ها ایجاد می‌گردد، نشان داده شده است: جهش در *HOXA13* منجر به سندرم دست-پا-تناسلی (hand-foot-genital syndrome) می‌شود که با ادغام شدن استخوان‌های کارپ و انگشتان

تعداد زیادی از مادران این نوزادان **تالیدومید** (دارویی که به عنوان قرص خواب‌آور و ضد تهوع استفاده می‌شد) مصرف کرده بودند. به تبع آن معلوم شد که تالیدومید سندرم خاصی از بدشکلی‌ها که شامل عدم وجود یا بدشکلی واضح استخوان‌های بلند، آترزی روده‌ای و ناهنجاری‌های قلبی است را به وجود می‌آورد. مطالعات نشان می‌دهند که حساس‌ترین دوره برای ایجاد ناهنجاری‌های اندامی ایجاد شده در اثر تراژدن‌ها، هفته‌های چهارم و پنجم بارداری است. از آنجایی که این دارو امروزه برای درمان بیماران سرطانی و ایدز استفاده می‌شود، در بخش این دارو دقت زیادی شده و از استفاده آن توسط زنان باردار جلوگیری می‌گردد.

دسته متفاوتی از نواقص اندامی، انگشت‌ها را درگیر می‌کنند. گاهی اوقات انگشتان کوتاه می‌شوند (برای داکتیلی (brachydactyly)؛ شکل ۱۲-۱۳A). اگر دو یا چند انگشت دست یا پا با هم یکی شوند به آن **سین داکتیلی** (syndactyly) می‌گویند (شکل ۱۲-۱۳B). به طور طبیعی، مزانشیم بین انگشتان آینده در صفحات دستی و پایی، در پی مرگ سلولی (آپوپتوز) برداشته می‌شود. در ۱ مورد از هر ۲۰۰۰ تولد، این روند صورت نمی‌گیرد و نتیجه آن، ادغام شدن دو یا چند



شکل ۱۲-۱۳. نواقص انگشتی. ۱. براکی داکتیلی، انگشتان کوتاه. B. سین داکتیلی، انگشتان به هم چسبیده. C. پلی داکتیلی، انگشتان اضافه. D. پای شکافدار. هر یک از این نواقص می تواند دست یا پا را درگیر کند.

فوقانی و قلب نشان می دهد. در واقع، همه انواع نقایص اندامی در اندام های فوقانی قابل مشاهده هستند که شامل فقدان انگشتان، چند انگشتی (پلی داکتیلی)، چسبیدن انگشتان به هم (سین داکتیلی)، فقدان رادیوس و هیپوپلازی هر یک از استخوان های اندام است. نقایص قلبی شامل نقص دیواره دهلیزی یا بطنی یا ناهنجاری های هدایتی است.

استخوانی سازی ناکامل (osteogenesis imperfecta) با کوتاهی، خمیدگی و کاهش معدنی شدن (hypomineralization) استخوان های بلند اندام ها (که می توانند منجر به شکستگی شوند) و صلبیه آبی رنگ همراه است (شکل ۱۲-۱۴). انواع مختلفی از استخوان سازی ناکامل (استئوزنریس ایمپرکتا) وجود دارد که می تواند از احتمال کم شکستگی در یک فرد تا شکستگی های شدید

کوچک کوتاه مشخص می شود. دختران مبتلا اغلب رحم تقسیم شده نسبی [دو شاخه (bicornuate)] یا کامل (didelphic) دارند و سوراخ پیشابراه در آنها موقعیتی غیر طبیعی دارد. پسران مبتلا ممکن است مبتلا به هیپوسپادیاس (hypospadias) باشند. نقایص تناسلی به این دلیل است که *HOXA13* نقش مهمی در تکوین کلواک به درون سینوس اورورژنیتال (ادراری - تناسلی) و مجرای مقعدی (anal canal) بازی می کند (فصل ۱۶ را ببینید). جهش در *HOXD13* ترکیبی از سین داکتیلی و پلی داکتیلی (سین پلی داکتیلی [synpolydactyly]) ایجاد می کند.

جهش های *TBX5* (کروموزوم ۱۲q24.1) باعث ایجاد سندرم هالت - اورام (Holt-Oram syndrome) می شود. این سندرم با ناهنجاری های اندام فوقانی و نواقص قلبی همراه است. علائم ذکر شده نقش این ژن را در تکوین اندام



شکل ۱۲-۱۵ نوزاد مبتلا به آرتروگریپوسیس (انقباض مادرزادی مفاصل).

عضلاتی (میوپاتی‌ها، آژنزی عضلانی) و مشکلات مفصلی و بافت‌های مجاور مفاصل (سین استوزیس، تکوین غیرطبیعی) به وجود می‌آیند. پا چنبری (clubfoot) ممکن است در اثر آرتروگریپوزیس ایجاد شود ولی به طور شایع‌تری گفته می‌شود که دلیل ناشناخته‌ای دارد. البته ۲۵ درصد موارد به صورت فامیلی بروز می‌کنند و شیوع متنوع آن در جمعیت‌ها و نژادهای مختلف، نشان می‌دهد که برخی از این موارد به دلایل ژنتیکی اتفاق می‌افتند. در این خصوص، مطالعات اخیر نشان می‌دهند که ارتباطی بین اختلال پاچنبری و جهش‌ها و یا حذف‌های کوچک (microdeletions) در *PITX1* (یک عامل رونویسی مهم برای تکوین اندام تحتانی) وجود دارد. دلایل دیگر شامل تشکیل غیرطبیعی غضروف و استخوان است.

نقص یا عدم وجود مادرزادی رادیوس معمولاً یک ناهنجاری ژنتیکی است که همراه با بدشکلی در سایر ساختارها مثل سندرم کرانیوسینوستوزیس - آپلازی رادیال (craniosynostosis-radial apalasia syndrome) [سندرم



شکل ۱۲-۱۴. نوزاد مبتلا به استخوان‌سازی ناکامل (استئوزنریس ایمپرکتا). به کوتاهی و خمیده بودن اندام‌ها دقت کنید.

کشنده در دوران نوزادی متنوع باشد. در اکثر موارد، جهش‌های غالب در ژن‌های *COL1A1* یا *COL1A2* که در تولید کلاژن نوع I دخیل هستند، باعث ایجاد این ناهنجاری‌ها می‌شوند.

سندرم مارفان (Marfan syndrome) به علت جهش در ژن فیبریلین (*FIBRILIN [FBN1]*) که بر روی کروموزم 15q21.1 قرار دارد، ایجاد می‌شود. مبتلایان معمولاً بلند و لاغر هستند، اندام‌های باریک و دراز دارند و صورت آنها لاغر و کشیده است. ویژگی‌های دیگر شامل نقایص استرنوم (قفسه سینه قیفی شکل [pectus excavatum] یا قفسه سینه کبوتری [carinatum])، انعطاف بیش از حد مفاصل (joint hyperflexibility)، اتساع و/یا شکافته شدن جدار (dissection) آشورت صعودی و دررفتگی عدسی چشم می‌باشند.

آرتروگریپوزیس (arthrogryposis) یا انقباضات مفصلی مادرزادی (congenital joint contractures) (شکل ۱۲-۱۵) معمولاً بیش از یک مفصل را درگیر کرده و ممکن است در اثر نقایص نورولوژیک (نقص سلول‌های عصبی شاخ قدامی حرکتی نخاع، مننگومیلوسل)، ناهنجاری‌های



شکل ۱۶-۱۲. قطع شدگی انگشتان در اثر نوارهای آمنیونی.



شکل ۱۷-۱۲. نقص عرضی اندام که در اثر از هم گسیختگی AER یا ناهنجاری های عروقی ایجاد شده است.

دررفتگی مادرزادی لگن (congenital hip dislocation) در اثر تکوین ناقص استابولوم و سر استخوان

بالر - گروولد (Baller-Gerold syndrome) دیده می شود. در این افراد یک یا بیش از یک درز جمجمه ای بسته شده و استخوان رادیوس وجود ندارد. چندین نقص دیگر نیز مشاهده می شود.

نوارهای آمنیونی (amniotic bands) ممکن است حلقه های تنگی ایجاد کنند و باعث قطع اندام ها یا انگشتان شوند (شکل ۱۶-۱۲؛ شکل ۱۷-۸ را نیز ببینید). منشأ این نوارها نامشخص است اما ممکن است نشان دهنده چسبندگی بین آمنیون و ساختارهای مبتلا در جنین باشد. محققان دیگر معتقدند که نوارها از پارگی آمنیون مبدأ می گیرند که بخشی از جنین را دربر گرفته و بخش خاصی را از بقیه نواحی بدن جنین جدا می کند.

نقایص عرضی اندام (transverse limb deficiencies) نقایصی هستند که در آنها ساختارهای پروگزیمال اندام ها درگیر نمی شوند اما ساختارهای دیستال نسبت به صفحه عرضی (transverse plane)، به طور نسبی یا کامل وجود ندارند (شکل ۱۷-۱۲). ممکن است این نوع نقایص در اثر از هم گسیختگی AER یا پیام رسانی آن و یا ناهنجاری های عروقی همانند ترومبوزها یا انقباض عروقی به وجود بیایند.

زیادی با دررفتگی مادرزادی لگن از سمت پا (یعنی با وضعیت بریچ [breech]) به دنیا می‌آیند، به نظر می‌رسد که وضعیت بریچ می‌تواند در تکوین مفصل لگن تداخل ایجاد کند. این حالت اغلب با شلی کپسول مفصلی همراه است.

ران (فمور) ایجاد می‌شود. این مشکل نسبتاً شایع است و بیشتر در نوزادان دختر اتفاق می‌افتد. با وجود اینکه دررفتگی معمولاً بعد از تولد اتفاق می‌افتد، ولی ناهنجاری استخوان‌ها از قبل از تولد وجود دارد. از آنجایی که کودکان

خلاصه

به عضلات مختلف، الگوی قطعه‌ای اولیه از بین می‌رود. عضلات توسط شاخه‌های اولیه شکمی که به زیرشاخه‌های پشتی و شکمی تقسیم می‌شوند، عصب‌دهی می‌گردند. زیرشاخه‌های پشتی و شکمی نیز در نهایت با هم یکی شده و اعصاب پشتی و شکمی را به ترتیب جهت عصب‌دهی کمپارتمنت‌های عضلانی پشتی (اکستنسور) و شکمی (فلکسور) به وجود می‌آورند.

با وقوع آپوپتوز (مرگ برنامه‌ریزی شده) در AER، این ساختار به پنج ستیغ جداگانه تبدیل شده و انگشتان به وجود می‌آیند. تکوین نهایی انگشتان با ادامه آپوپتوز در فضای بین‌انگشتی صورت می‌گیرد. ممکن است نقایص انگشتی زیادی مثل پلی‌داکتیلی (چند انگشتی)، سین‌داکتیلی (انگشتان به هم چسبیده) و شکاف به علت اختلال در این الگوهای مرگ سلولی اتفاق بیفتد (شکل ۱۲-۱۳).

□ پرسش‌ها

۱. اگر عدم وجود مادرزادی رادیوس یا نقایص انگشتی مثل نبود شست یا پلی‌داکتیلی را در یک نوزاد مشاهده کنید، آیا او را برای وجود سایر بدشکلی‌ها معاینه می‌کنید؟ چرا؟

اندام‌ها در انتهای هفته چهارم، به صورت جوانه‌هایی در جدار بدن در مجاورت قطعات نخاعی خاصی (تحت تأثیر ژن‌های *HOX*) ظاهر می‌شوند (اندام فوقانی: C5-T2 و اندام تحتانی L2-S2). ستیغ اکتودرم سطحی (AER) در لبه دیستال اندام، بیرون‌زدگی اندام را در جهت پروگزیمال - دیستال با ترشح FGFs تنظیم می‌کند. FGFs نیز باعث می‌شوند که سلول‌های ناحیه مجاور به AER، به سرعت تقسیم شده و ناحیه تمایز نیافته (undifferentiated zone) به وجود آید. با ادامه رشد اندام‌ها، سلول‌های نزدیک به پهلوی و نمای طرفی رویان، در معرض اسید رتینوئیک قرار می‌گیرند. اسید رتینوئیک باعث تمایز این سلول‌ها به استیلوپد (هومروس / فمور) و سپس زئوپد (رادیوس و اولنا/ تیبیا و فیبولا) و اتوپد (مچ دست و انگشتان دست/ مچ پا و انگشتان پا) می‌شود. ناحیه دارای فعالیت قطبی (ZPA) در کنار خلفی اندام قرار دارد. این ناحیه، SHH ترشح کرده و سازماندهی الگوی قدامی - خلفی (شست تا انگشت کوچک) را تعیین می‌کند.

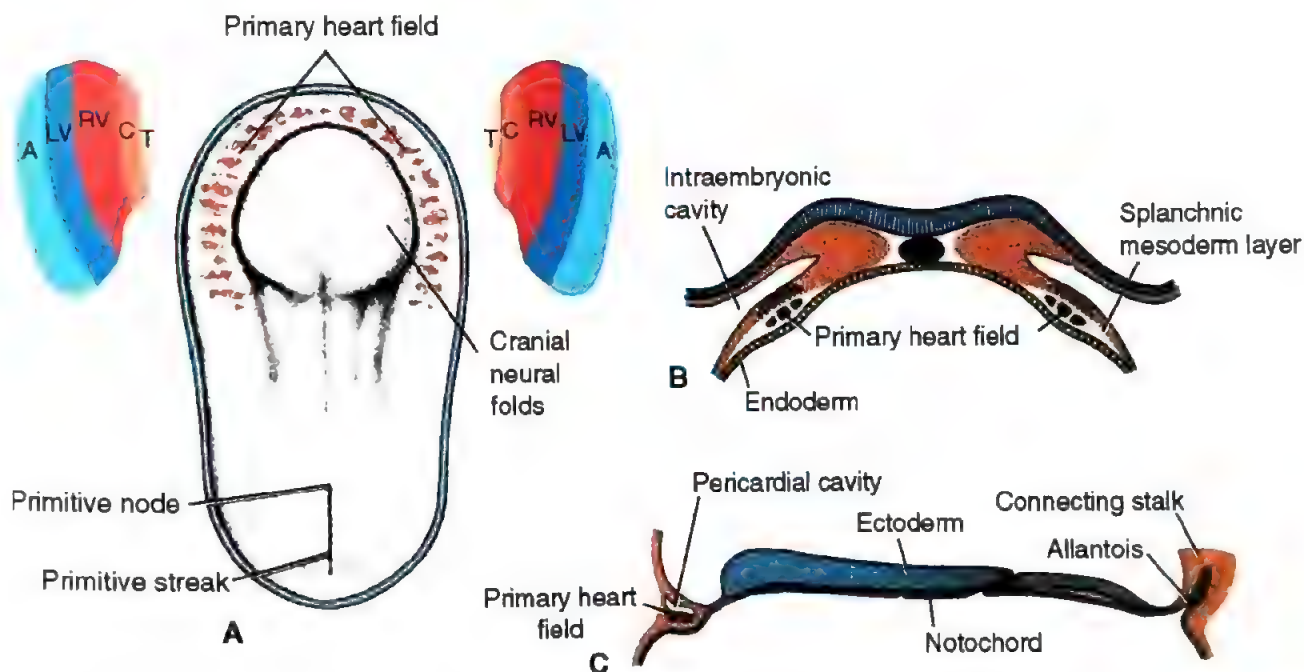
استخوان‌های اندام‌ها با روش استخوانی شدن داخل غضروفی از لایه جداری مزودرم صفحه جانبی تکوین می‌یابند. سلول‌های عضلانی نیز از سومیت‌ها به صورت قطعه‌ای مهاجرت می‌کنند و پس از ادغام با هم، گروه‌های عضلانی پشتی و شکمی را به وجود می‌آورند. با ادغام و تقسیم شدن این گروه‌ها

دستگاه قلبی - عروقی

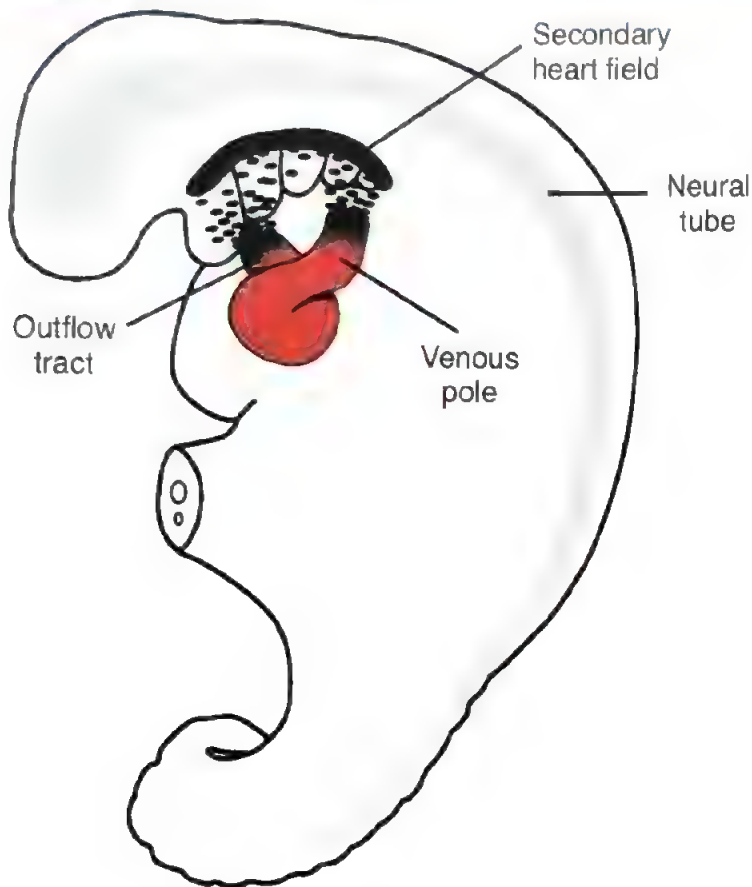
■ تشکیل و سازمان دهی ناحیه قلبی اولیه

مجاورت انتهای سری شیار ابتدائی قرار دارند. این سلول‌ها از این محل و از طریق شیار ابتدائی به درون لایه احشایی مزودرم صفحه جانبی مهاجرت می‌کنند و در آنجا یک خوشه سلولی نعل اسبی شکل به نام **ناحیه قلبی اولیه** (primary heart field: PHF)، سری‌تر از چین‌های عصبی ایجاد می‌کنند (شکل ۱-۱۳). این سلول‌ها بخش‌هایی از دهلیزها و کل بطن چپ را

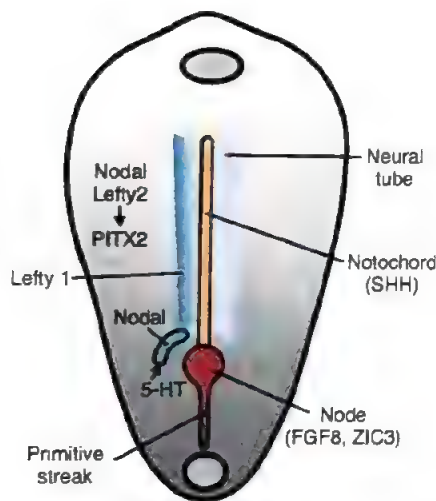
دستگاه عروقی در اواسط هفته سوم، یعنی زمانی که دیگر جنین نمی‌تواند نیازهای خود را صرفاً از طریق پدیده انتشار (diffusion) تأمین کند، به وجود می‌آید. **سلول‌های پیش‌ساز قلبی** (progenitor heart cells) در اپی‌بلاست، بلافاصله در



شکل ۱-۱۳. نمای پشتی رویان در مراحل پایانی پیش‌سومیتی (تقریباً در ۱۸ روز) پس از برداشته شدن آمنیون. سلول‌های پیش‌ساز قلبی مهاجرت کرده و ناحیه قلبی اولیه (PHF) نعل اسبی شکل را در لایه احشایی مزودرم صفحه جانبی می‌سازد. زمانی که سلول‌های PHF مهاجرت می‌کنند، اختصاصی شده و سمت‌های چپ و راست قلب شامل بطن چپ (LV) و بخش‌هایی از هر دو دهلیز (A) را ایجاد می‌کنند. بطن راست (RV) و راه خروجی (outflow tract) یعنی مخروط قلبی (C) و تنه شریانی (T) و باقیمانده هر دو دهلیز (که الگو و سازماندهی چپ-راست را نمایان می‌کنند)، توسط ناحیه قلبی ثانویه (SHF) به وجود می‌آید. B. مقطع عرضی از رویان در مرحله مشابه که نشان‌دهنده موقعیت سلول‌های PHF در لایه احشایی مزودرم صفحه جانبی است. C. مقطع سری - دمی از رویان در مرحله مشابه که محل حفره پریکاردی و PHF را نشان می‌دهد. T: تنه شریانی و C: مخروط شریانی.



شکل ۲-۱۳ تصویری که محل SHF را در مزودرم احشایی در خلف حلق نشان می‌دهد. SHF سلول‌هایی ایجاد می‌کند که باعث افزایش طول قطب‌های دهلیزی و وریدی قلب که به ترتیب شامل بطن راست و راه خروجی قلب (مخروط قلبی و تنه شریانی) و دهلیزها و سینوس وریدی می‌باشند، می‌شوند. از هم‌گسیختگی در SHF باعث کوتاهی ناحیه راه خروجی و در نتیجه نقایص راه خروجی می‌شود.



می‌سازند. بطن راست و راه خروجی (outflow tract) [مخروط قلبی و تنه شریانی] از ناحیه قلبی ثانویه (secondary heart field: SHF) به وجود می‌آید. SHF در تشکیل دهلیزها در انتهای دمی قلب نیز شرکت می‌کنند (شکل ۲-۱۳). سلول‌های ناحیه قلبی ثانویه در مزودرم احشایی در ناحیه شکمی حلق قرار می‌گیرند (شکل ۲-۱۳).

سلول‌های پیش‌ساز قلبی سپس از طریق شیار ابتدائی در روز تقریباً ۱۶ بارداری، در هر دو سمت از خارج به داخل اختصاصی شده و بخش‌های مختلف قلب را می‌سازند (شکل ۱۸-۱۳). سازماندهی این سلول‌ها تقریباً همزمان با سمت‌گزینی (سمت راست و چپ شدن) برای کل رویان اتفاق می‌افتد. سمت‌گزینی (laterality) و مسیر پیام‌رسانی مربوط به آن (شکل ۳-۱۳)، برای تکوین طبیعی قلب بسیار ضروری است.

سلول‌های SHF نیز از الگوی سمت‌گزینی تبعیت می‌کنند به طوری که سلول‌های سمت راست در سمت چپ راه خروجی قلب و سلول‌های سمت چپ در سمت راست راه خروجی آن شرکت می‌کنند. این الگوی سمت‌گزینی دارای مسیر پیام‌رسانی

شکل ۳-۱۳. نمای پشتی از یک رویان ۱۶ روزه که مسیرهای یک‌طرفه‌شدگی (laterality) را نشان می‌دهد. این مسیر در مزودرم صفحه جانبی در سمت چپ بیان می‌شود و تعدادی از مولکول‌های پیام‌رسان مثل سروتونین (5-HT) را درگیر می‌کند. 5-HT نیز منجر به بیان عامل رونویسی PITX2 که ژن اصلی (master gene) جهت‌گیری چپ (left sidedness) است، می‌شود. این مسیر سمت چپ بدن را تعیین کرده و باعث برنامه‌ریزی سلول‌های قلبی در نواحی قلبی اولیه و ثانویه می‌شود. سمت راست نیز تشکیل می‌شود، متهی ژن‌های مسئول این سازماندهی هنوز به خوبی شناخته نشده‌اند. اختلال در مسیر یک‌طرفه‌شدگی در سمت چپ منجر به ناهنجاری‌های یک‌طرفه‌شدگی (مثل بسیاری از نقایص قلب) می‌شود (فصل ۵ را ببینید).

نکات بالینی

نقایص سمت‌گزینی و قلبی

سمت‌گزینی در طی دوران گاسترولاسیون (فصل ۵ را ببینید) برای تکوین قلب ضروری است. زیرا این روند توزیع و الگوی مشخص سلول‌ها را در سمت راست و چپ قلب تعیین می‌کند. سمت‌گزینی مستلزم یک آبشار پیام‌رسانی است که شامل سروتونین (5-HT) به عنوان یک مولکول کلیدی در آغاز کردن این مسیر است (شکل ۳-۱۳). غلظت 5-HT در سمت چپ رویان افزایش می‌یابد و با پیام‌رسانی از طریق عامل رونویسی *MAD3*، بیان *Nodal* را به سمت چپ محدود می‌کند. *Nodal* نیز در سمت چپ یک آبشار پیام‌رسانی آغاز می‌کند که منجر به اوج رسیدن بیان *PITX2* (ژن اصلی برای چپ‌شدگی [left sidedness]) می‌شود (فصل ۵ را ببینید؛ شکل ۳-۱۳). سمت راست نیز تعیین می‌شود منتهی پیام‌های مسئول این امر هنوز به خوبی شناخته نشده‌اند.

همچنین در همین زمان سلول‌های پیش‌ساز قلبی برای ایجاد قلب و تعیین سمت راست و چپ (توسط مسیر پیام‌رسانی سمت‌گزینی)، تخصصی می‌شوند. بنابراین این زمان (روزهای ۱۶ الی ۱۸) برای تکوین قلب حیاتی است و افراد مبتلا به اختلالات سمت‌گزینی مثل هتروتاکسی، اغلب انواع مختلفی از اختلالات قلبی شامل دکستروکاردی [قلب سمت راست]، نقایص دیوار بطنی [VSDs]، نقایص دیوار دهلیزی [ASDs]، بطن راست دارای دو خروجی [double outlet right ventricle: DORV] که در آن آئورت و تنه ریوی از بطن راست خارج می‌شوند و نقایص راه خروجی مثل جابجایی عروق بزرگ، استنوزیس ریوی و غیره دارند.

همچنین به دلیل اختلال در سمت‌گزینی راست یا چپ سلول‌های پیش‌ساز قلبی، ناهنجاری‌های سمت‌گزینی قلب مثل ایزومریسم‌های دهلیزی و بطنی (هر دو بطن و هر دو دهلیز به جای داشتن تفاوت‌های طبیعی راست و چپ بودن، دارای ویژگی‌های مشابهی هستند) و وارونگی دهلیزی و بطنی (ویژگی‌های بطن‌ها و دهلیزها وارونه شده‌اند) ایجاد می‌گردد. حتی در افراد مبتلا به نقایص قلبی منفرد و جداگانه، دلیل نقص قلبی می‌تواند به علت اختلال در ایجاد صحیح سمت‌گزینی باشد. همچنین نقش عوامل ژنتیکی در نقایص قلبی مهم است به طوری که مشخص شده است که اختلال هتروتاکسی می‌تواند خانوادگی (familial) باشد و افراد متعلق به چنین خانواده‌هایی اغلب نقایص قلبی دارند و یا مبتلا به سایر ناهنجاری‌های سمت‌گزینی می‌باشند. به طور مشابهی، افراد مبتلا به سیتوس اینورسوس (معکوس شدن کامل تقارن چپ و راست بودن تمامی ارگان‌ها؛ وارونگی احشاء)، شانس بیشتری در داشتن نقایص قلبی دارند ولی این شانس برای فرزندان آنها بسیار افزایش یافته است.

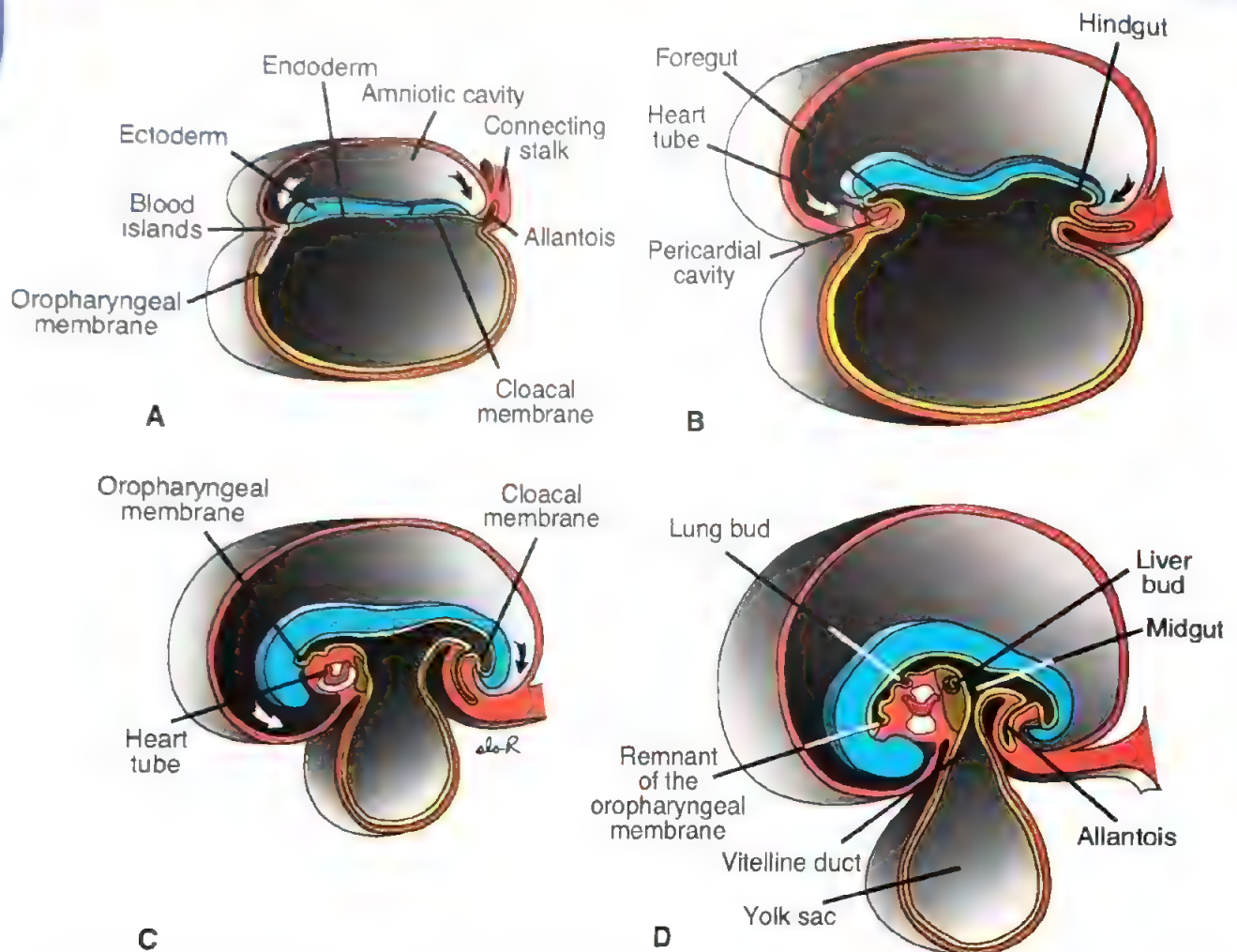
اهمیت سمت‌گزینی در تکوین طبیعی قلب، نقش تراژونیک داروی ضد افسردگی متعلق به کلاس مهارکننده‌های انتخابی جذب مجدد سروتونین (selective serotonin reuptake inhibitors: SSRIs) را که باعث افزایش نقایص قلبی می‌شود، نشان می‌دهد. به نظر می‌رسد مکانیسم این تأثیر از طریق اختلال در پیام‌رسانی 5-HT (سروتونین) که در مسیر سمت‌گزینی اهمیت دارد (فصل ۵ را ببینید)، باشد.

مشابهی با الگوی سمت‌گزینی کل رویان است (شکل ۳-۱۳) و ماهیت ماریچ بودن شریان ریوی و آئورت را نشان می‌دهد. همچنین این پدیده باعث خارج شدن آئورت از بطن چپ و خروج شریان ریوی از بطن راست می‌شود.

پس از ایجاد شدن PHF، سلول‌های این ناحیه تحت تأثیر القایی اندودرم حلقی زیرین قرار می‌گیرند تا میوبلاست‌های قلبی و جزایر خونی را که توسط روند واسکولوژنیزس، سلول‌ها و عروق خونی را خواهند ساخت، ایجاد کنند (فصل ۶ را ببینید). با گذشت زمان، جزایر خونی به هم پیوسته و لوله‌های آستر شده با

اندوتلیوم به شکل نعل اسب را می‌سازند که توسط میوبلاست‌ها احاطه شده‌اند. این منطقه به عنوان ناحیه قلب‌ساز (cardiogenic field) شناخته می‌شود؛ حفره داخل رویانی (حفره ابتدائی) بالای آن، بعداً به حفره پریکارد تبدیل می‌شود (شکل ۱۳-۱۸B,C).

علاوه بر ناحیه قلب‌ساز، سایر جزایر خونی در دو طرف، موازی و نزدیک به خط میانی صفحه رویانی ظاهر می‌شوند. این جزایر، یک جفت رگ طولی به نام آئورت‌های پشتی (dorsal aortae) را می‌سازند.



شکل ۴-۱۳. این شکل‌ها، نشان‌دهنده اثر رشد سریع مغز در محل قرارگیری قلب می‌باشد. در ابتدا ناحیه قلب‌ساز و حفره پریکارد در جلوی غشای دهانی - حلقی قرار دارند. A. روز ۱۸. B. روز ۲۰. C. روز ۲۱. D. روز ۲۲.

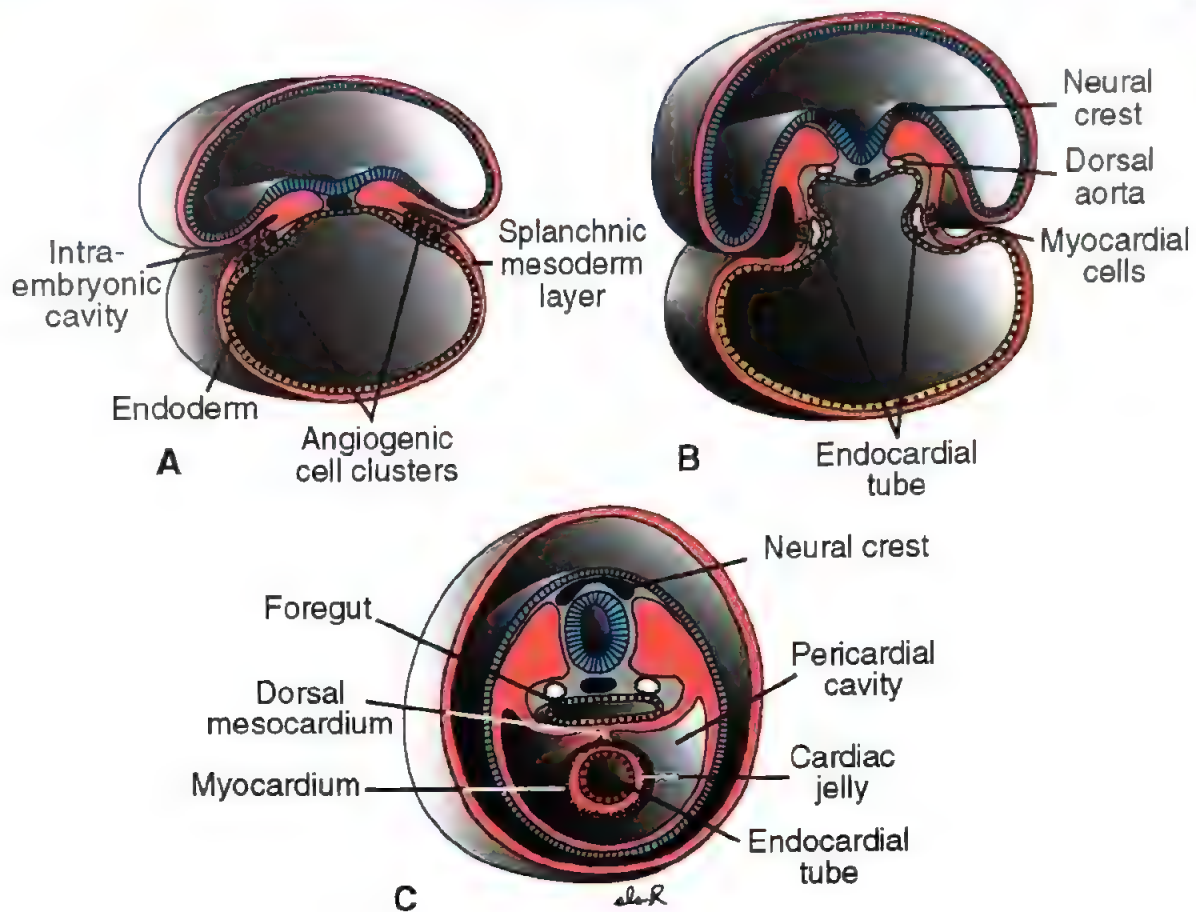
■ تشکیل و موقعیت لوله قلبی

دچار چین‌خوردگی طرفی نیز می‌شود (شکل ۵-۱۳). در نتیجه، نواحی دمی لوله‌های قلبی جفت به جزء دمی‌ترین قسمت آنها با هم ادغام می‌شوند (شکل ۶-۱۳). همزمان با آن، بخش مرکزی لوله نعل اسبی شکل گسترش می‌یابد تا در آینده، راه خروجی و نواحی بطنی قلب را بسازد. به این ترتیب، قلب به یک لوله ممتد متسع تبدیل می‌شود که شامل یک پوشش اندوتلیومی و یک لایه میوکاردی بیرونی است (شکل ۵C-۱۳). این لوله، خون وریدی را از قطب دمی دریافت می‌کند و شروع به پمپ کردن خون به درون آئورت پشتی از طریق اولین قوس آئورتی در انتهای سری خود می‌کند (شکل‌های ۶-۱۳ و ۷-۱۳).

لوله قلبی در حال تکوین، به مرور بیشتر به درون حفره پریکارد برآمده می‌شود. البته در ابتدا این لوله توسط یک چین از جنس بافت مزودرمی به نام مزوکارد پشتی

در ابتدا، قسمت مرکزی ناحیه قلب‌ساز، در قدام غشای دهانی - حلقی و صفحه عصبی قرار گرفته است (شکل ۴A-۱۳). با بسته‌شدن لوله عصبی و تشکیل وزیکل‌های مغزی، دستگاه عصبی مرکزی به سرعت در جهت سری رشد می‌کند، به طوری که از روی ناحیه قلب‌ساز مرکزی و حفره پریکارد آینده عبور می‌کند (شکل ۴-۱۳). در نتیجه رشد مغز و چین‌خوردگی سری رویان، غشای دهانی - حلقی (oropharyngeal membrane) به سمت جلو کشیده می‌شود، در حالی که قلب و حفره پریکارد، ابتدا به ناحیه گردن و سرانجام به قفسه سینه جابجا می‌شوند (شکل ۴-۱۳).

همزمان با رشد رویان و چین‌خوردگی سری - دمی، رویان



شکل ۵-۱۳. مقطع عرضی رویان ها در مراحل مختلف تکوین که نشان دهنده تشکیل یک لوله قلبی واحد از پیش سازهای زوج است. ۱. رویان در مراحل اولیه پیش سومیتی (۱۷ روزه). B. رویان در مرحله پایانی پیش سومیتی (۱۸ روزه). C. مرحله ۸ سومیتی (۲۲ روزه). ادغام فقط در ناحیه دمی لوله نعل اسبی اتفاق می افتد. راه خروجی خون و بیشتر نواحی بطنی در اثر گسترش و رشد ناحیه هلالی نعل اسبی ایجاد می شوند.

(caudal border) مزوکارد پستی اتفاق می افتد. سلول های این ساختار، تکثیر یافته و بر روی سطح میوکارد مهاجرت می کنند تا لایه اپی کارد (epicardium) قلب را تشکیل دهند. به این ترتیب لوله قلبی دارای سه لایه می شود: (۱) اندوکارد (endocardium) که پوشش اندوتلیومی درونی قلب را می سازد. (۲) میوکارد (myocardium) که دیواره عضلانی را می سازد. (۳) اپی کارد (epicardium) یا پریکارد احشایی (visceral pericardium) که سطح بیرونی لوله را می پوشاند. بیرونی ترین لایه (اپی کارد)، مسئول تشکیل شریان های کرونری (شامل پوشش اندوتلیومی و عضله صاف آنها) است.

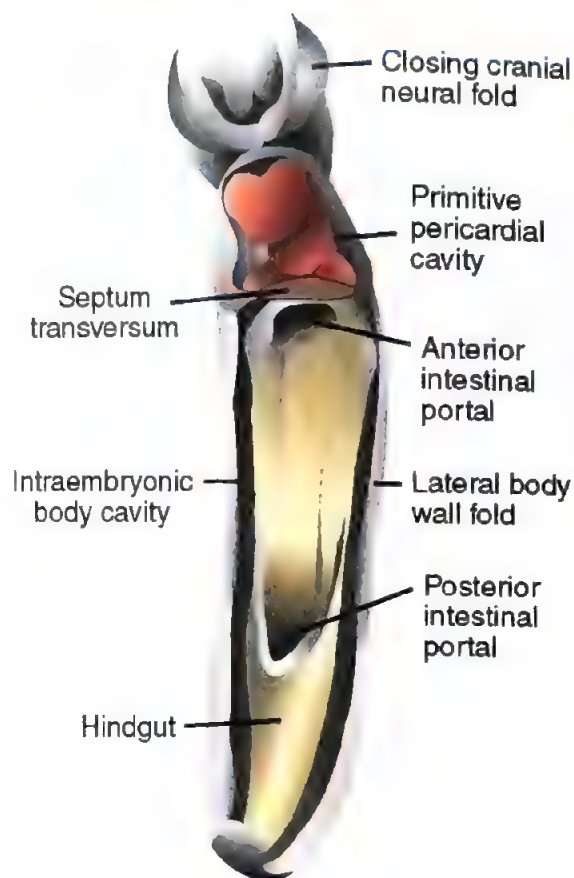
■ تشکیل قوس قلبی

با افزوده شدن سلول ها از SHF به انتهای سری لوله قلبی، طول لوله افزایش می یابد (شکل ۲-۱۳). این روند طولی شدن

(dorsal mesocardium)، به سطح پستی حفره پریکارد متصل باقی می ماند. مزوکارد پستی از SHF مشتق می شود (شکل های ۵C-۱۳ و ۱۶A-۱۳). مزوکارد شکمی هرگز تشکیل نمی شود. با تکوین بیشتر، قسمت میانی مزوکارد پستی ناپدید شده و سینوس عرضی پریکارد (transverse pericardial sinus) به وجود می آید. این سینوس دو سمت حفره پریکاردی را به یکدیگر متصل می کند. بنابراین قلب به وسیله عروق خونی خود، در قطب های سری و دمی در حفره پریکارد آویزان می شود (شکل ۷D-۱۳).

در جریان این رویدادها، میوکارد ضخیم شده و لایه ضخیمی از ماتریکس خارج سلولی که غنی از اسید هیالورونیک (به نام ژله قلبی [cardiac jelly]) است، ترشح می کند که آن را از اندوتلیوم جدا می سازد (شکل های ۵C-۱۳ و ۱۸-۱۳). علاوه بر آن، تشکیل ارگان پرواپی کاردیال (proepicardial organ) در سلول های مزانشیمال قرار گرفته در کنار دمی

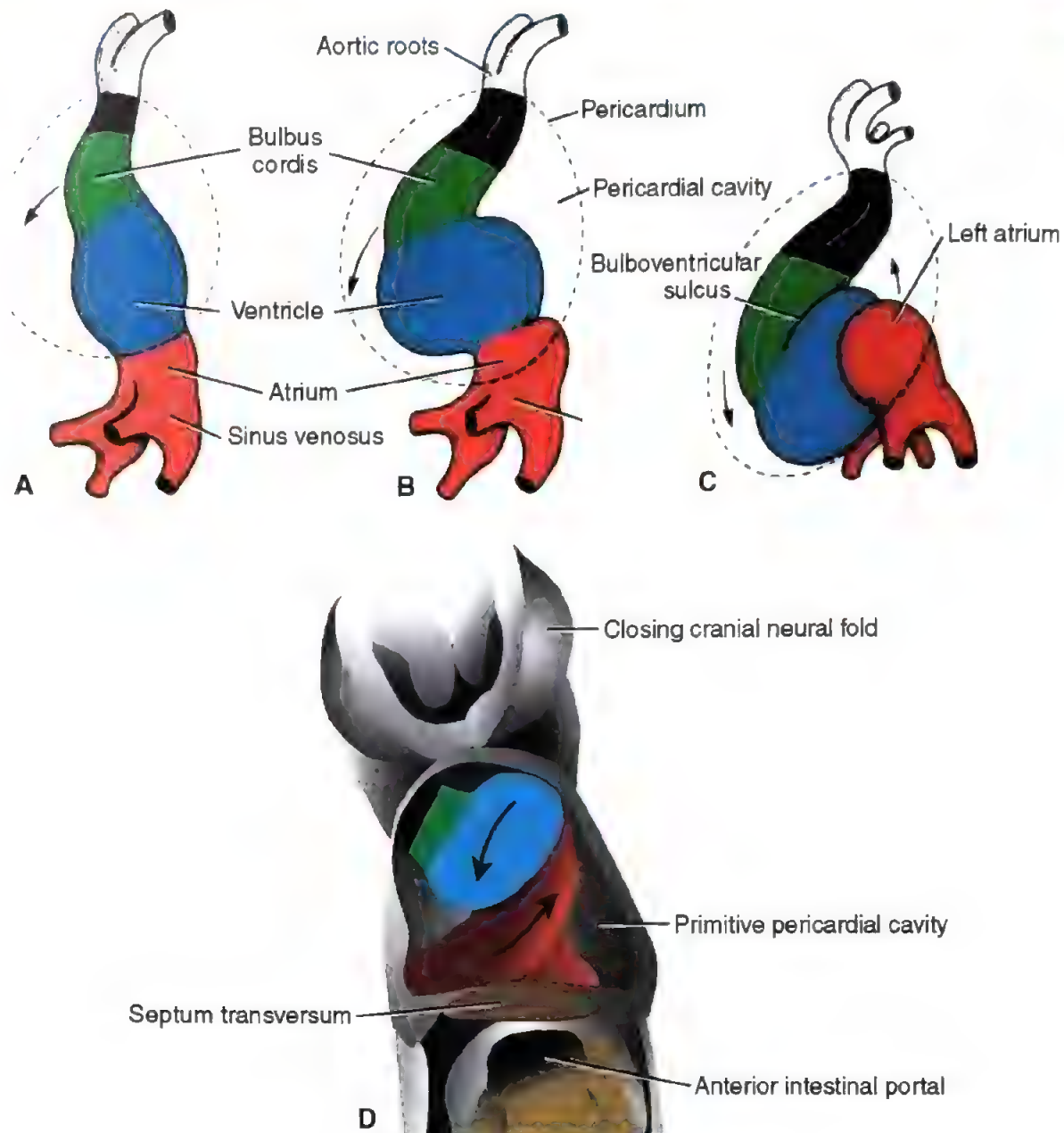
می‌شود (شکل‌های ۷-۱۳ و ۸۸-۱۳). این خمیدگی که ممکن است به علت تغییر شکل سلولی باشد، قوس قلبی (cardiac loop) را ایجاد می‌کند. فرایند تشکیل قوس تا روز ۲۸ کامل می‌شود. در حالی که قوس قلبی در حال شکل‌گیری است، اتساع موضعی در طول لوله اتفاق می‌افتد. **بخش دهلیزی** که در ابتدا یک ساختار زوج در خارج از حفره پریکاردی است، یک دهلیز مشترک را تشکیل می‌دهد که درون حفره پریکاردی جای می‌گیرد (شکل ۷-۱۳). **اتصال دهلیزی - بطنی** (atrioventricular junction)، باریک باقی می‌ماند و کانال **دهلیزی - بطنی** (atrioventricular canal) را تشکیل می‌دهد. این کانال دهلیز مشترک و بطن اولیه رویانی را به یکدیگر متصل می‌کند (شکل ۹-۱۳). **پیاز قلبی** (bulbus cordis) به جز در یک سوم ابتدایی (پروگزیمال)، باریک است. این قسمت **بخش ترابیکوله** (trabeculated part) بطن راست را تشکیل خواهد داد (شکل‌های ۷-۱۳ و ۹-۱۳). قسمت میانی یا **مخروط قلبی** (conus cordis)، راه‌های خروجی (outflow tracts) هر دو بطن را تشکیل می‌دهد. بخش انتهایی (دیستال) پیاز قلبی، **تنه شریانی** (truncus arteriosus) نام دارد که ریشه‌ها و قسمت ابتدایی (پروگزیمال) آئورت و شریان ریوی را تشکیل خواهد داد (شکل ۹-۱۳). اتصال بین بطن و پیاز قلبی که از خارج به وسیله **شیار پیازی - بطنی** (bulboventricular sulcus) مشخص می‌شود (شکل ۷C-۱۳)، باریک باقی می‌ماند. این محل، **سوراخ بین‌بطنی اولیه** (primary interventricular foramen) نامیده می‌شود (شکل ۹-۱۳). بدین ترتیب، لوله قلبی به وسیله مناطقی در امتداد محور سری - دمی خود به ترتیب از منطقه کونوترانکال (تنه‌ای - مخروطی) تا بطن راست، تا بطن چپ و تا ناحیه دهلیزی سازمان‌دهی می‌شود (شکل ۷A-C-۱۳). در پایان تشکیل **قوس قلبی**، لوله قلبی که دیواره‌ای صاف دارد، شروع به ایجاد ترابیکول‌های ابتدایی (primitive trabeculae) در دو ناحیه کاملاً مشخص، بلافاصله در پروگزیمال و دیستال سوراخ بین‌بطنی اولیه می‌کند (شکل ۹-۱۳). دیواره پیاز موقتاً صاف است. بطن ابتدایی که اکنون ترابیکوله شده است، **بطن چپ ابتدایی** (primitive left ventricle) نامیده می‌شود. هم‌چنین یک سوم پروگزیمال ترابیکوله شده پیاز قلبی، **بطن راست ابتدایی** (primitive right ventricle) نام دارد (شکل ۹-۱۳). بخش تنه‌ای - مخروطی (conotruncal portion) لوله



شکل ۶-۱۳. نمای فروتنال (قدامی) از یک رویان که قلب را در حفره پریکارد و لوله گوارش اولیه در حال تکوین را همراه با مدخل‌های روده‌ای قدامی و خلفی نشان می‌دهد. لوله‌های زوج اولیه پیش‌سازهای قلب به جز در انتهاهای دمی که از هم جدا مانده‌اند، به هم متصل شده و یک لوله واحد را ایجاد کرده‌اند. قطب‌های دمی لوله قلبی درون دیواره عرضی قرار گرفته است. در حالی که راه خروجی به کیسه آئورتی و قوس‌های آئورتی می‌رسد.

برای تشکیل طبیعی بطن راست و ناحیه راه خروجی (مخروط قلبی و تنه شریانی که بخشی از آئورت و شریان ریوی را می‌سازند) و برای فرآیند تشکیل قوس قلبی ضروری است. اگر طویل شدن اتفاق نیفتد، انواعی از نقایص راه خروجی شامل DORV (هم آئورت و هم شریان ریوی از بطن راست خارج می‌شوند)، VSD، تترالوژی فالوت (شکل ۳۴-۱۳)، آنرزی ریوی (شکل ۳۶B-۱۳) و استنوزیس ریوی ایجاد می‌شود.

با طویل شدن راه خروجی، لوله قلبی در روز ۲۳ خم می‌شود. قسمت سری لوله در جهت شکمی، دمی و به سمت راست خم می‌شود (شکل ۷-۱۳) و قسمت دهلیزی (دمی) در جهت پشتی - سری (دورسوکرنیال) و به سمت چپ جابه‌جا



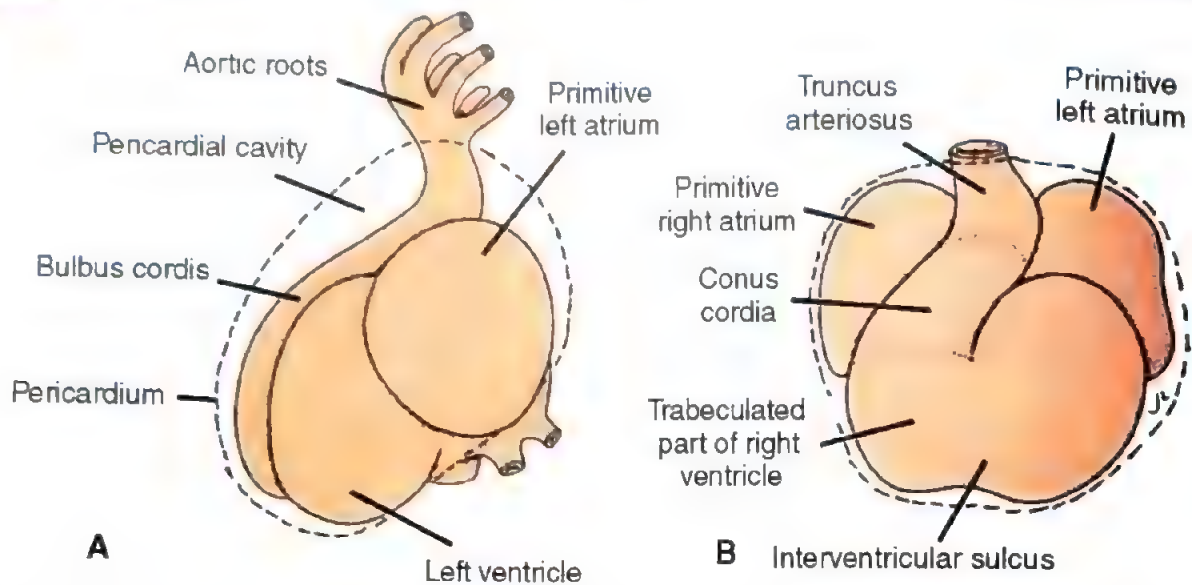
شکل ۷-۱۳. تشکیل قوس قلبی. A. روز ۲۲. B. روز ۲۳. C. روز ۲۴. D. نمای فروتنال لوله قلبی در حال ایجاد قوس در حفره پریکارد. بطن ابتدایی در حال حرکت در جهت شکمی و راست و ناحیه دهلیزی در حال حرکت به سمت پشت و چپ می‌باشد (پیکان‌ها).

$NKX2.5$ ، ناحیه قلب‌ساز قرار گرفته بر روی مزودرم احشایی روی خود را القاء می‌کنند. این پیام‌ها به ترشح پروتئین‌های شکل‌دهنده استخوان ۲ و ۴ ($BMP2$ و $BMP4$) از اندودرم و مزودرم صفحه جانبی نیاز دارند. همزمان با آن، باید فعالیت پروتئین‌های WNT (۳a و ۸) که از لوله عصبی ترشح می‌شوند، متوقف شود. زیرا این پروتئین‌ها به طور طبیعی، تکوین قلب را مهار می‌کنند. مهار کننده‌های پروتئین‌های WNT ($CERBERUS$ و $CRESCENT$)، توسط سلول‌های

قلبی که در ابتدا در سمت راست حفره پریکاردی قرار دارد، به تدریج به موقعیت داخلی‌تری جابجا می‌شود. این تغییر موقعیت، نتیجه تشکیل دو اتساع عرضی در دهلیز که از هر طرف پیاز قلبی برآمده می‌شود، می‌باشد (شکل‌های ۸B-۱۳ و ۹-۱۳).

■ تنظیم مولکولی تکوین قلب

پیام‌هایی از اندودرم قدامی (سری) با القاء کردن عامل رونویسی



شکل ۸-۱۳. قلب یک رویان ۵ میلی‌متری (۲۸ روزه). A. نمایی از سمت چپ. B. نمایی فرونتال. پیاز قلبی به تنه شریانی، مخروط قلبی و بخش تریاکوله بطن راست تقسیم شده است. خط چین‌ها، پریکارد را نشان می‌دهند.

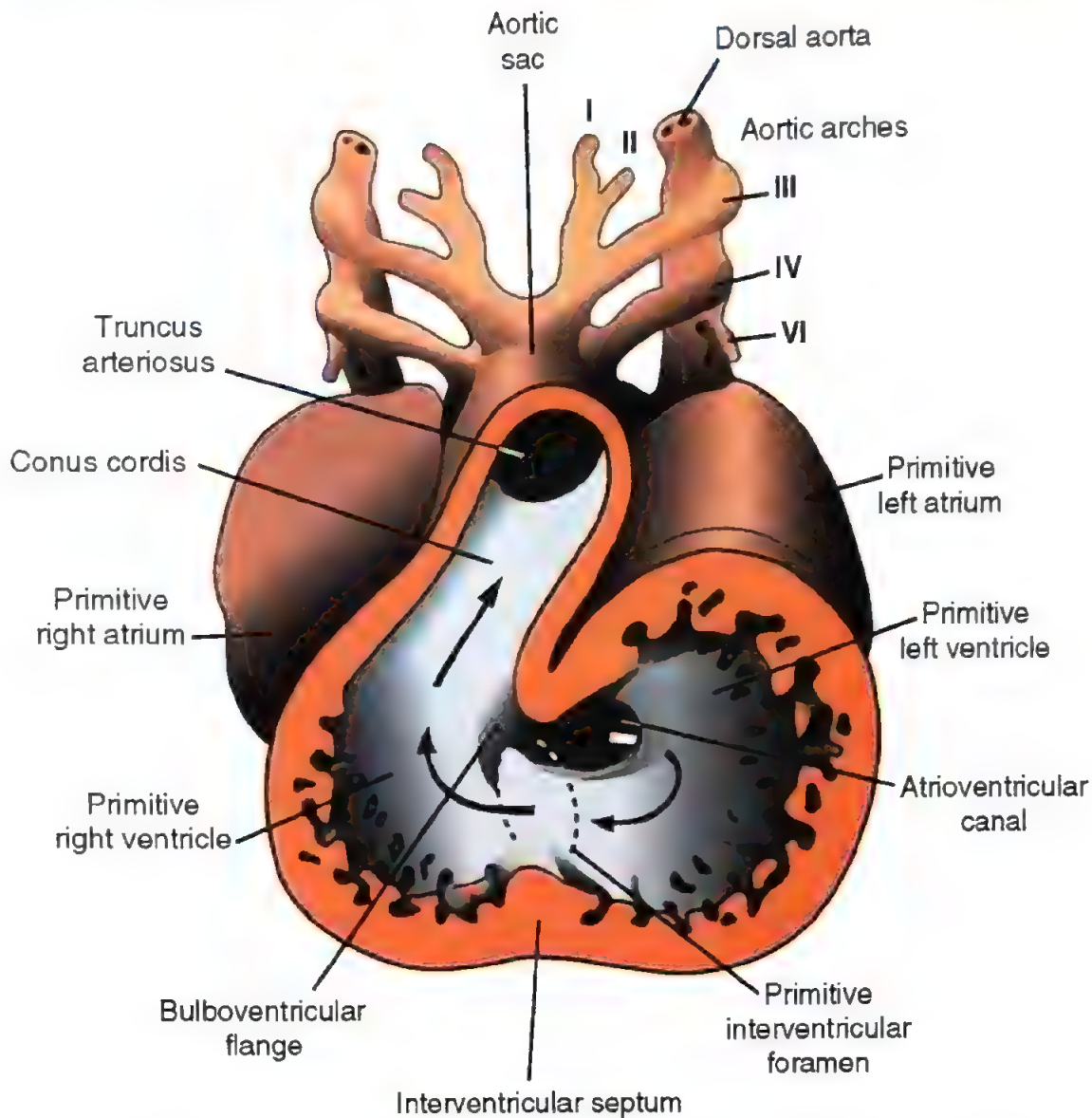
است که حاوی یک موتیف متصل به DNA-binding DNA (motif) به نام جعبه *T* (*T-box*) است. این عامل دیرتر از *NKX2.5* بیان می‌شود و نقش مهمی در تشکیل دیواره‌بندی قلب دارد.

تشکیل قوس قلبی به عوامل مختلفی که شامل مسیر سمت‌گزینی و بیان عامل رونویسی *PITX2* در مزدورم صفحه جانبی در سمت چپ است، بستگی دارد. ممکن است *PITX2* در رسوب و عملکرد مولکول‌های ماتریکس خارج سلولی که به تشکیل قوس قلبی کمک می‌کند، نقش داشته باشد. علاوه بر آن، *NKX2.5* باعث تنظیم افزایشی بیان *HAND1* و *HAND2* می‌شود. این دو، عوامل رونویسی هستند که در لوله قلبی ابتدایی بیان شده و بعداً به ترتیب به بطن‌های چپ و راست آینده محدود می‌شوند. سپس عمل‌کننده‌های پایین دست (downstream effectors) این ژن‌ها در پدیده تشکیل قوس قلبی مشارکت می‌کنند. *HAND1* و *HAND2* که تحت تنظیم *NKX2.5* هستند، به توسعه و تمایز بطن‌ها نیز کمک می‌کنند. طویل شدن راه خروجی توسط SHF، تا حدی به وسیله *SHH* (*SONIC HEDGEHOG*) تنظیم می‌شود. که توسط اندودرم قوس حلقی بیان می‌شود (فصل ۱۷ را ببینید)، از طریق گیرنده خود یعنی *patched* (PTC) عمل می‌کند (فصل ۱ را ببینید). [این گیرنده توسط سلول‌های SHF بیان می‌شود] تا تکثیر سلول‌ها در SHF را تحریک کند. در ضمن،

اندودرمی که بلافاصله در مجاورت مزدورم تشکیل دهنده قلب در نیمه قدامی رویان قرار دارند، تولید می‌شوند. ترکیب فعالیت پروتئین شکل دهنده استخوانی (BMP) و مهار WNT توسط *CEREBRUS* و *CRESCENT* باعث بیان *NKX2.5* که ژن اصلی (master gene) تکوین قلب است، می‌شود (شکل‌های ۱-۱۳ و ۱۰-۱۳). همچنین بیان BMP باعث تنظیم افزایشی بیان فاکتور رشد فیبروبلاست ۸ (*FGF8*) که برای بیان پروتئین‌های ویژه قلبی، ضروری است، می‌شود.

زمانی که لوله قلبی تشکیل شد، قسمت وریدی توسط اسید رتینوئیک (RA) تولید شده از مزدورم مجاور سینوس وریدی و دهلیزهای آینده اختصاصی می‌شود. پس از در معرض بودن اولیه با RA، این ساختارها ژن رتینالدهید دهیدروژناز (*retinaldehyde dehydrogenase*) را بیان می‌کنند که به آنها این امکان را می‌دهد که RA خود را بسازند و آنها را در مسیر تبدیل به ساختارهای دمی قلبی قرار می‌دهد. غلظت‌های پایین‌تر RA در نواحی قدامی‌تر قلب (بطن‌ها و راه خروجی)، به اختصاصی شدن این ساختارها، منجر می‌گردد. اهمیت RA در پیام‌رسانی قلبی، علت به وجود آمدن نقایص قلبی گوناگون توسط این ترکیب را روشن می‌سازد.

NKX2.5 حاوی یک جایگاه هومئو (homeodomain) است. این ژن همولوگ ژن *tinman* است که تکوین قلب در مگس سرکه را تنظیم می‌کند. *TBX5* عامل رونویسی دیگری



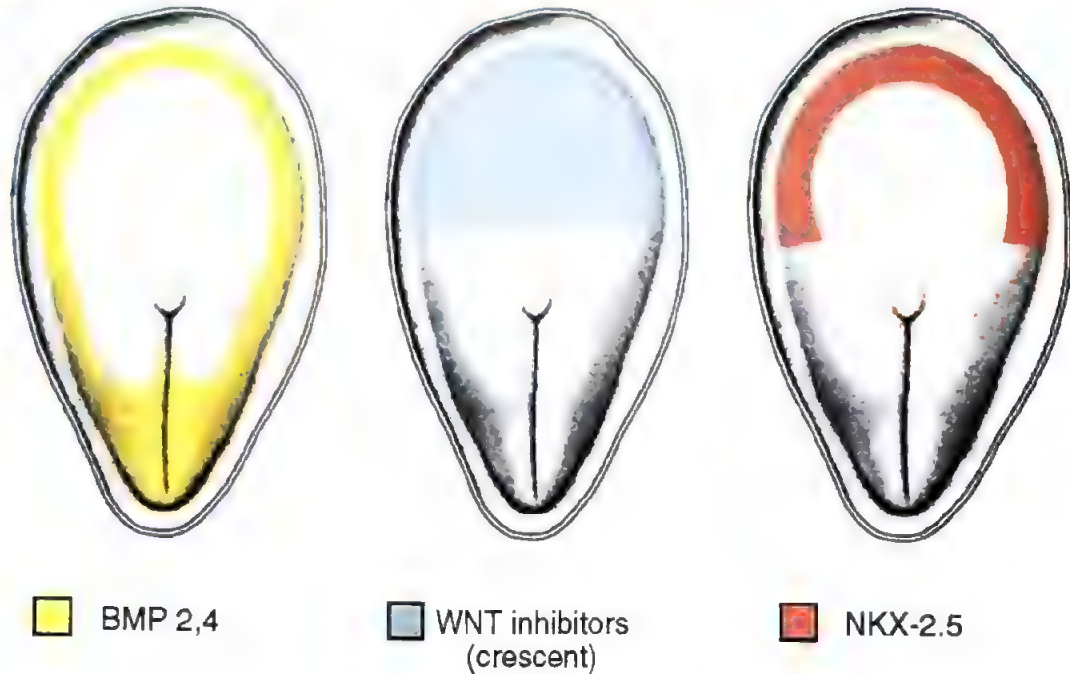
شکل ۹-۱۳ مقطع فرونتال قلب یک رویان ۳۰ روزه که سوراخ بین‌بطنی اولیه و ورودی دهلیز به درون بطن چپ ابتدائی را نشان می‌دهد. به لبه پیازی - بطنی (bulboventricular flange) توجه کنید. پیکان‌ها جهت جریان خون را نشان می‌دهند.

نکات بالینی

ناهنجاری‌های تشکیل قوس قلبی

قلبی تشکیل می‌شود، به وجود می‌آید. دکستروکاردی ممکن است با وارونگی احشاء (situs inversus) [کاملاً برعکس قرار گرفتن غیرمتقارن همه ارگان‌ها] و یا با توالی‌هایی سمت‌گزینی (laterality sequences) [برخی از ارگان‌ها برعکس قرار گرفته‌اند] همراه باشد (فصل ۵ را ببینید).

دکستروکاردی (dextrocardia) حالتی است که در آن قلب به جای سمت چپ، در سمت راست قفسه سینه قرار می‌گیرد. دکستروکاردی به علت قوس زدن قلب به سمت چپ، به جای سمت راست ایجاد می‌شود. این نقص ممکن است در طی دوران گاسترولاسیون، زمانی که روند سمت‌گزینی (laterality) ایجاد می‌شود و یا اندکی بعدتر زمانی که قوس



شکل ۱۰-۱۳ القای تشکیل قلب. BMP های مترشح از اندودرم و مزودرم صفحه جانبی همراه با مهار بیان *WNT* توسط *CRESCENT* در نیمه قدامی رویان، موجب القای بیان *NKX2.5* در ناحیه قلب ساز مزودرم صفحه جانبی (لایه احشایی) می شوند. سپس *NKX2.5* موجب القای تشکیل قلب می شود.

شنت های چپ به راست خون در دستگاه وریدی در طی هفته های چهارم و پنجم تکوین است.

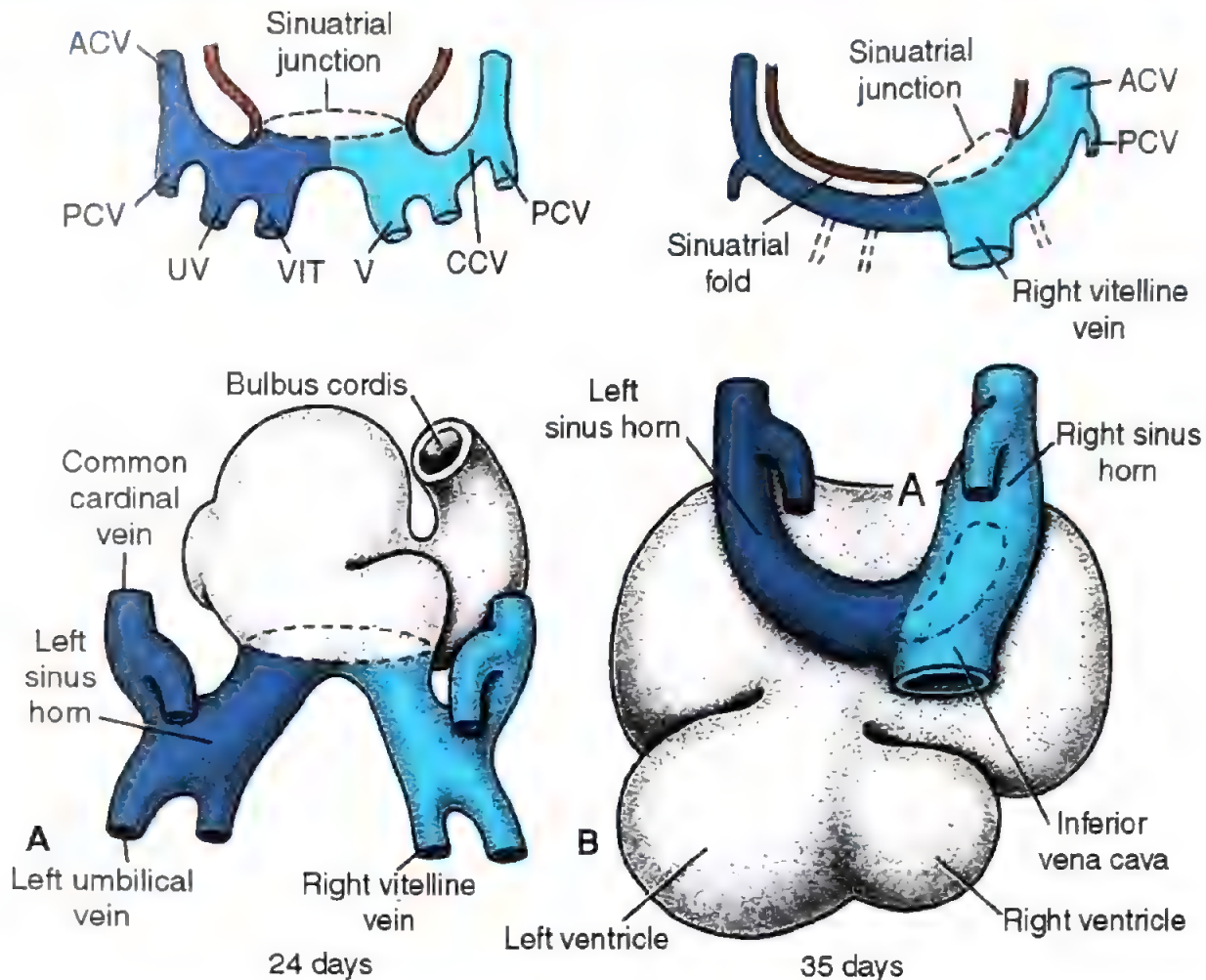
با مسدود شدن ورید نافی راست و ورید زرد های چپ در طی هفته پنجم، شاخ سینوسی چپ به سرعت اهمیت خود را از دست می دهد (شکل ۱۱B-۱۳). زمانی که ورید کاردینال مشترک چپ در هفته دهم مسدود شود، همه آن چه از شاخ سینوسی چپ باقی می ماند، ورید مایل دهلیز چپ (*oblique vein of left atrium* و *sinus coronary*) است (شکل ۱۲-۱۳).

در نتیجه شنت چپ به راست خون، شاخ سینوسی و ورید های راست به شدت بزرگ می شوند. شاخ راست که اکنون تنها ارتباط بین سینوس وریدی اصلی و دهلیز است، به دهلیز راست می پیوندد تا قسمت صاف دیواره دهلیز راست را ایجاد کند (شکل ۱۳-۱۳). در هر طرف محل ورود این شاخ به دهلیز که **سوراخ سینوسی - دهلیزی** (*sinuatrial orifice*) نام دارد، چین های دریچه ای به نام **دریچه های وریدی** (*venous valves*) و **چپ** قرار دارد (شکل ۱۳A-۱۳). در ناحیه پشتی - سری (دورسوکرانال)، دریچه ها درهم ادغام شده و ستیگی را می سازند که تحت عنوان **دیواره کاذب** (*septum*)

پیام رسانی *NOTCH* از طریق لیگاند خود یعنی *JAG1* (فصل ۱ را ببینید)، مسئول تنظیم افزایشی *FGFs* در *SHF* است. *FGFs* نیز در عوض مهاجرت و تمایز سلول های ستیغ عصبی که برای دیواره بندی راه خروجی و تکوین و سازمان دهی قوس های آئورتی ضروری هستند را تنظیم می کنند. جهش در *SHH*، *NOTCH* و *JAG1* باعث ایجاد برخی نقایص راه خروجی، قوس آئورتی و قلبی می شود.

■ تکوین سینوس وریدی

در اواسط هفته چهارم، سینوس وریدی (*sinus venosus*) خون وریدی را از شاخ های سینوسی راست و چپ دریافت می کند (شکل ۱۱A-۱۳). هر شاخ خون خود را از سه ورید مهم دریافت می کند: (۱) ورید های زرد های (*vitelline*) یا امفالومزانتریک (*omphalomesentric*)، (۲) ورید نافی (*umbilical*) و (۳) ورید کاردینال مشترک (*common cardinal*). در ابتدا، ارتباط بین سینوس وریدی و دهلیز وسیع است. ولی بعداً مدخل سینوس وریدی به سمت راست جابه جا می شود (شکل ۱۱B-۱۳). این جابه جایی عمدتاً ناشی از

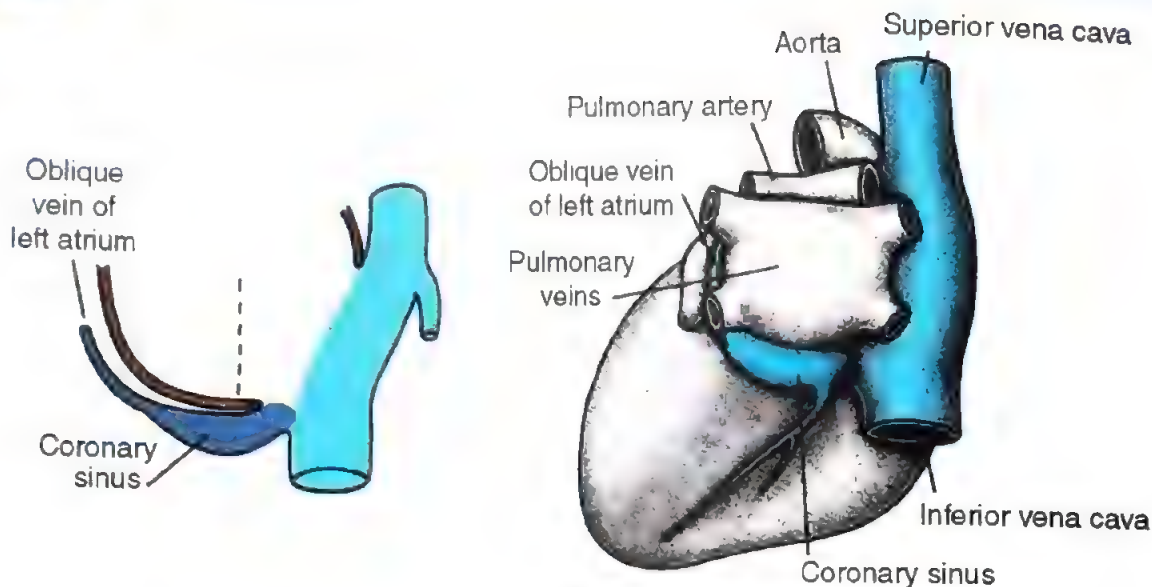


شکل ۱۱-۱۳ نمای پشتی دو مرحله از تکوین سینوس‌های وریدی در روزهای تقریباً ۲۴ (۱) و ۲۵ (B). خط‌چین‌ها ورودی سینوس وریدی به حفره دهلیزی را نشان می‌دهند. هر یک از تصاویر با نمایی از مقطع عرضی همراه هستند تا وریدهای بزرگ و رابطه آنها با حفره دهلیزی را نشان دهند. ACV: ورید کاردینال قدامی، PCV: ورید کاردینال خلفی، UV: ورید نافه‌ای، VIT V: ورید زرده‌ای، CCV: ورید کاردینال مشترک.

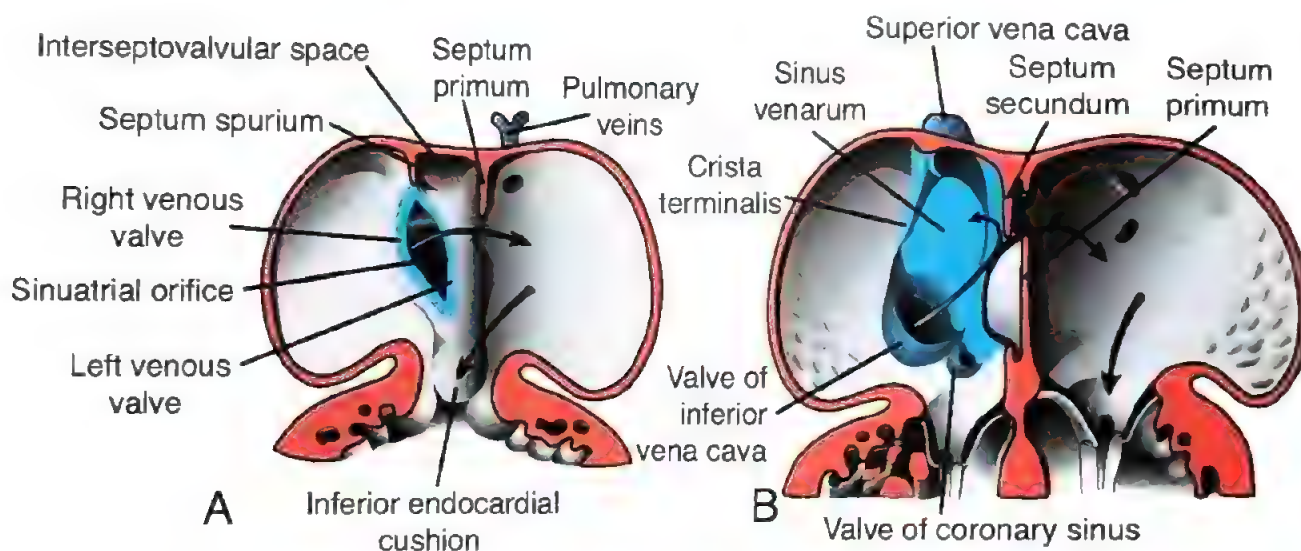
■ تشکیل دیواره‌های قلبی

دیواره‌های اصلی قلب بین روزهای ۲۷ الی ۳۷ تکوین تشکیل می‌شوند. در این زمان، اندازه رویان از ۵ میلی‌متر به حدود ۱۶ تا ۱۷ میلی‌متر افزایش می‌یابد. یکی از روش‌های تشکیل دیواره شامل دو توده در حال رشد فعالانه است که به یکدیگر نزدیک می‌شوند تا درهم ادغام شده و لومن را به دو مجرای مجزا تقسیم کنند (شکل ۱۳-۱۴A,B). همچنین چنین دیواره‌ای ممکن است در اثر رشد فعال فقط یک توده بافتی منفرد که تا رسیدن به سمت مخالف لومن به گسترش خود ادامه می‌دهد، ایجاد گردد (شکل ۱۳-۱۴C). به این توده‌های بافتی بالشتک‌های اندوکاردی (endocardial cushions) گفته می‌شود.

(spurium) شناخته می‌شود (شکل ۱۳-۱۳A). در ابتدا دریچه‌ها بزرگ هستند، اما هنگامی که شاخ سینوسی راست به دیواره دهلیز پیوست، دریچه وریدی چپ و دیواره کاذب با دیواره دهلیزی در حال تکوین، ادغام می‌شوند (شکل ۱۳-۱۳B). قسمت فوقانی دریچه وریدی راست، به طور کامل ناپدید می‌شود ولی قسمت تحتانی آن به دو بخش تکوین می‌یابد: (۱) دریچه ورید اجوف تحتانی و (۲) دریچه سینوس کرونری (شکل ۱۳-۱۳B). ستیغ انتهایی (crista terminalis) یک خط تقسیم کننده بین بخش ترابکوله اولیه دهلیز راست و بخش دارای جدار صاف (سینوس وریدی [sinus venarum]) که از شاخ سینوسی راست منشأ می‌گیرد، است (شکل ۱۳-۱۳B).



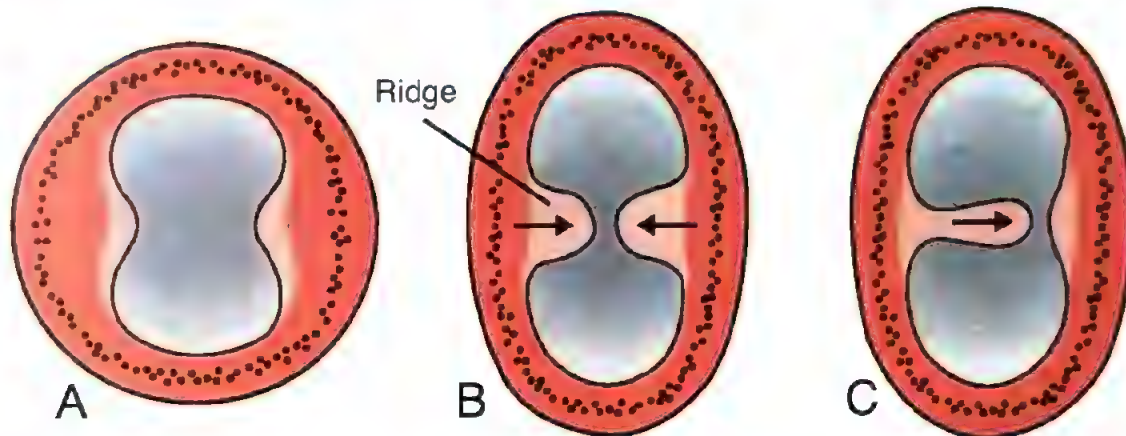
شکل ۱۲-۱۳. مرحله پایانی تکوین سینوس وریدی و وریدهای بزرگ.



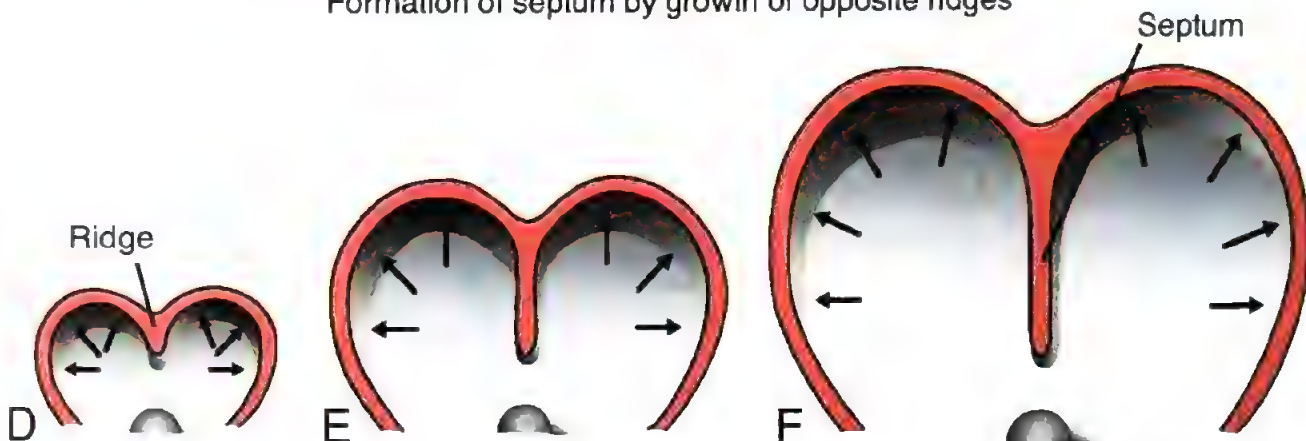
شکل ۱۳-۱۴. نمای شکمی از مقاطع کروئال قلب در سطح کانال دهلیزی - بطنی برای نشان دادن تکوین دریچه‌های وریدی. A. هفته پنجم. B. مرحله جنینی. سینوس و ناروم (سینوس وریدی) (آبی) دیواره‌ای صاف دارد و از شاخ سینوسی راست مشتق می‌شود. پیکان‌ها جریان خون را نشان می‌دهند.

دیواره‌های دهلیزی و بطنی (بخش غشایی)، دریچه‌ها و کانال‌های دهلیزی - بطنی (شکل ۱۶-۱۳) و مجاری آئورتی و ریوی مشارکت می‌کنند (شکل ۲۰-۱۳). در نهایت، بالشتک‌های اندوکاردی توسط سلول‌هایی که به درون ماتریکس خارج سلولی مهاجرت کرده و تکثیر می‌یابند، بزرگ‌تر شوند؛ در بالشتک‌های دهلیزی - بطنی، سلول‌ها از سلول‌های اندوکاردی رویی که از ساختارهای اطراف خود کنده شده و به ماتریکس رفته‌اند، مشتق شده‌اند (شکل ۱۵C-۱۳)؛ در بالشتک‌های

تشکیل این توده‌های بافتی به ساخت و رسوب ماتریکس‌های خارج سلولی و مهاجرت و تکثیر سلولی بستگی دارد. بنابراین، در نواحی که این توده‌ها تشکیل می‌گردند، سنتز ماتریکس خارج سلولی افزایش می‌یابد به طوری که بیرون‌زدگی‌هایی را ایجاد می‌کنند که توسط سلول‌های اندوکاردیال پوشیده شده و به درون لومن برآمده شده‌اند (شکل ۱۵A,B-۱۳). این بالشتک‌های اندوکاردی برجسته، در نواحی دهلیزی - بطنی و مخروطی - تنه‌ای تشکیل می‌شوند. در این نواحی، بالشتک‌ها در تشکیل



Formation of septum by growth of opposite ridges



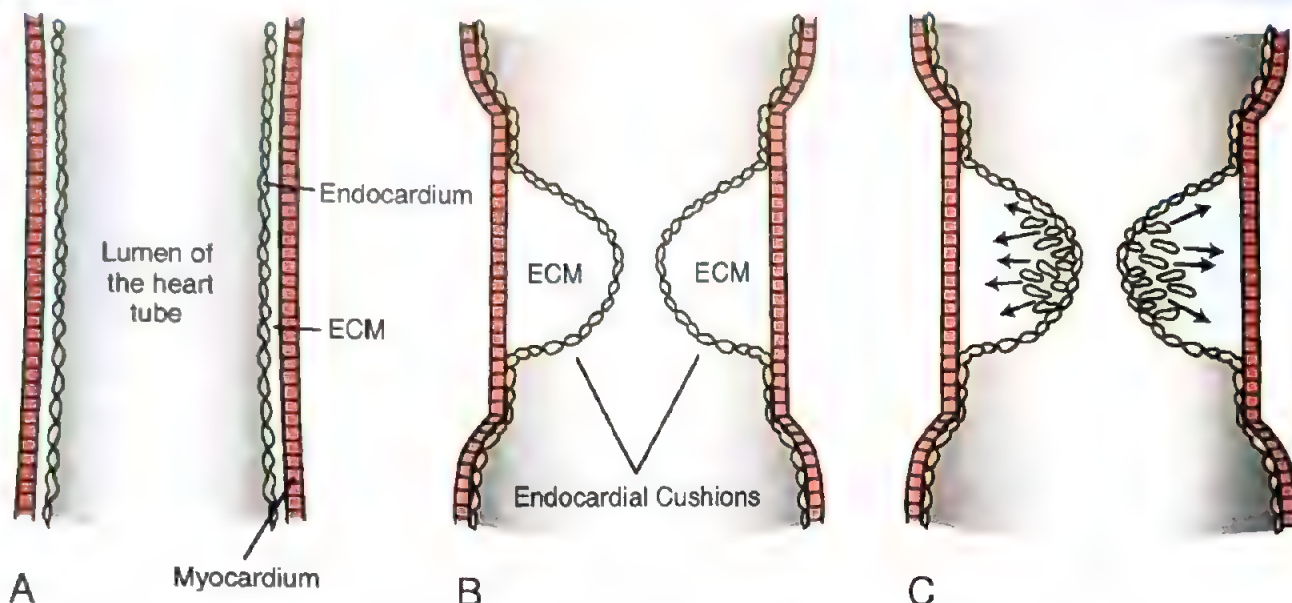
شکل ۱۴-۱۳ B. تشکیل دیواره به وسیله دو ستیغ (بالشتک‌های اندوکاردی) در حال رشد که به هم نزدیک شده و در نهایت درهم ادغام می‌شوند. C. دیواره به وجود آمده از رشد یک توده سلولی فعال مثل دیواره اولیه و دیواره ثانویه. D-F. تشکیل دیواره با ادغام شدن دو بخش در حال گسترش چدار قلبی. چنین دیواره‌ای هرگز به طور کامل دو حفره را از هم جدا نمی‌کند.

باریک ادامه دارد، دو دیواره به هم نزدیک شده و در نهایت درهم ادغام می‌شوند و یک دیواره تشکیل می‌دهند (شکل ۱۴F-۱۳). چنین دیواره‌ای، هرگز لومن اصلی را به طور کامل تقسیم نمی‌کند بلکه یک کانال ارتباطی کوچک بین دو بخش گسترش یافته باقی می‌گذارد. این کانال معمولاً به طور ثانویه توسط بافت تکثیر یافته از بافت‌های مجاور بسته می‌شود. چنین دیواره‌ای به طور نسبی دهلیزها و بطن‌ها را تقسیم می‌کند.

تشکیل دیواره در دهلیز مشترک

در پایان هفته چهارم، یک ستیغ داسی شکل از سقف دهلیز مشترک به درون لومن دهلیز مشترک رشد می‌کند. این ستیغ اولین بخش دیواره اولیه (septum primum) است (شکل‌های ۱۳A-۱۳ و ۱۶A,B-۱۳). دو بازوی این دیواره به سمت بالشتک‌های اندوکاردی در کانال دهلیزی - بطنی گسترش

مخروطی - تنه‌ای، سلول‌ها از سلول‌های ستیغ عصبی که از چین‌های عصبی سری به ناحیه راه خروجی (outflow tract) مهاجرت کرده‌اند، منشأ گرفته‌اند (شکل ۳۰-۱۳ را ببینید). به دلیل موقعیت کلیدی بالشتک‌های اندوکاردی، ناهنجاری‌های تشکیل آنها ممکن است باعث ایجاد ناهنجاری‌های قلبی مثل نقایص دیواره دهلیزی (ASDs)، نقایص دیواره بطنی (VSDs) و نقایص درگیر کننده عروق بزرگ (مثل جابجایی عروق بزرگ، تنه شریانی مشترک و تترالوژی فالوت) شوند. در روش دیگر شکل‌گیری دیواره‌ها، بالشتک‌های اندوکاردی نقشی ندارند. به عنوان مثال، اگر نوار باریکی از بافت در دیواره دهلیز یا بطن رشد نکند، در حالی که نواحی دو طرف آن به سرعت در حال گسترش باشند، یک ستیغ باریک بین دو بخش در حال گسترش تشکیل می‌شود (شکل ۱۴D,E-۱۳). هنگامی که رشد بخش‌های در حال گسترش در هر دو طرف بخش



شکل ۱۳-۱۵ نمای شماتیک نشان دهنده تکوین بالشتک‌های اندوکاردی. ۱. در ابتدا، لوله قلبی از میوکارد و اندوکارد تشکیل شده است. این دو لایه توسط ماتریکس خارج سلولی (ECM) از هم جدا شده‌اند. B. بالشتک‌های اندوکاردی در کانال دهلیزی - بطنی و در راه خروجی به صورت اتصالات ECM ایجاد می‌شوند. C. سلول‌ها به درون بالشتک‌ها مهاجرت کرده و تکثیر می‌یابند؛ این سلول‌ها در کانال دهلیزی - بطنی از اندوکارد مشتق می‌شوند؛ در راه خروجی، این سلول‌ها از سلول‌های ستیغ عصبی منشأ می‌گیرند.

پیدا می‌کند (شکل ۱۳-۱۶E,F). سوراخ باقی مانده از دیواره ثانویه، **سوراخ بیضی** (foramen ovale) نامیده می‌شود. زمانی که بخش فوقانی دیواره اولیه به تدریج ناپدید می‌شود، بخش باقی‌مانده به **دریچه سوراخ بیضی** (valve of the oval foramen) تبدیل می‌گردد. راه بین دو حفره دهلیزی از یک شکاف بلند مایل (شکل ۱۳-۱۶E-G) تشکیل شده است که از طریق آن خون از دهلیز راست به سمت چپ جریان می‌یابد (بیکان‌ها در شکل‌های ۱۳-۱۲B و ۱۳-۱۶E).

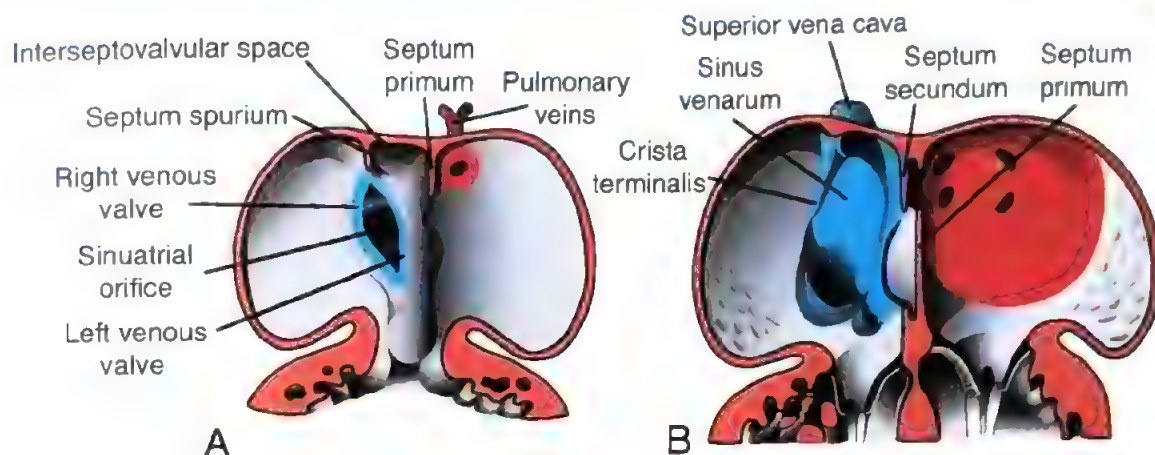
پس از تولد، با آغاز گردش خون ریوی، فشار در دهلیز چپ افزایش می‌یابد و دریچه سوراخ بیضی به روی دیواره ثانویه فشار داده می‌شود. این حالت باعث بسته شدن سوراخ بیضی و جدا شدن دهلیزهای راست و چپ می‌گردد. در حدود ۲۰ درصد موارد، ادغام دیواره اولیه و دیواره ثانویه ناقص است و یک شکاف باریک مایل بین دو دهلیز باقی می‌ماند. این حالت **بازماندن میله‌ای** (probe patency) سوراخ بیضی نامیده می‌شود. این اختلال مانع شنت داخل قلبی (intracardiac shunting) خون می‌شود.

تشکیل دهلیز چپ و ورید ریوی

همزمان با بزرگ شدن دهلیز راست ابتدائی در اثر شرکت شاخ

می‌یابند. سوراخ بین لبه تحتانی دیواره اولیه و بالشتک‌های اندوکاردی، **سوراخ اولیه** (ostium primum) نامیده می‌شود (شکل ۱۳-۱۶A,B). با تکوین بیشتر، استطاله‌های بالشتک‌های اندوکاردی فوقانی و تحتانی در امتداد کناره سوراخ اولیه رشد کرده و سوراخ اولیه را می‌بندد (شکل ۱۳-۱۶C,D). البته قبل از بسته شدن کامل، **مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده** (آپوپتوز)، سوراخ‌هایی در بخش بالایی دیواره اولیه به وجود می‌آورد. به هم پیوستن این سوراخ‌ها، **سوراخ ثانویه** (ostium secundum) را تشکیل می‌دهد که باعث ایجاد جریان خون آزاد خون از سمت راست به چپ دهلیز ابتدائی می‌شود (شکل ۱۳-۱۶B,D).

هنگامی که در نتیجه ادغام شاخ سینوسی، لومن دهلیز راست گسترش می‌یابد، یک چین هلالی شکل جدید پدیدار می‌شود. این چین جدید که **دیواره ثانویه** (septum secundum) نامیده می‌شود (شکل ۱۳-۱۶C,D)، هرگز دیواره کاملی در حفره دهلیزی به وجود نمی‌آورد (شکل ۱۳-۱۶F,G). بازوی قدامی دیواره ثانویه به طرف پایین دیواره در کانال دهلیزی - بطنی گسترش می‌یابد. هنگامی که دریچه وریدی چپ و دیواره کاذب با سمت راست دیواره ثانویه ادغام می‌شوند، لبه مقعر و آزاد دیواره ثانویه با سوراخ ثانویه همپوشانی



شکل ۱۸-۱۳ مقاطع کروئال از قلب که تکوین بخش‌های دارای جدار صاف دهلیزهای راست و چپ را نشان می‌دهد. هم شاخ سینوسی راست (آبی) و هم ورید ریوی (قرمز) در تکوین قلب با ایجاد بخش‌های دارای جدار صاف دهلیزها شرکت می‌کنند.

نکات بالینی

تا به امروز تصور بر این بود که ورید ریوی از بیرون زندگی دهلیز چپ، منشأ می‌گیرد و مشخص نمودن دلیل نقایص مادرزادی نادر که در آن وریدهای ریوی به درون سایر عروق یا مستقیماً به دهلیز راست تخلیه می‌شوند (حالتی که بازگشت ورید ریوی غیرطبیعی کامل [total anomalous pulmonary venous return: TAPVR] نامیده می‌شود)، بسیار سخت بود. با این وجود، درک اینکه ورید ریوی در مزوکاردیوم پستی به عنوان بخشی از DMP منشأ می‌گیرد، اساسی برای توصیف چگونگی رخ دادن نقص در اثر موقعیت‌گیری غیرطبیعی DMP ایجاد می‌کند. برای مثال، انحراف DMP به سمت راست، باعث می‌شود ورید ریوی به جای دهلیز چپ، در دهلیز راست (۲۰ درصد موارد) قرار بگیرد و یا اگر انحراف به سمت راست بیشتر صورت بگیرد، ورید ریوی به ورید اجوف فوقانی یا ورید براکیوسفالیک (۵۰ درصد موارد) باز می‌شود. از آنجایی که مزوکاردیوم پستی به طور طبیعی یک ساختار میانی است، جای تعجب نیست که TAPVR اغلب در افراد مبتلا به هتروتاکی دیده می‌شود.

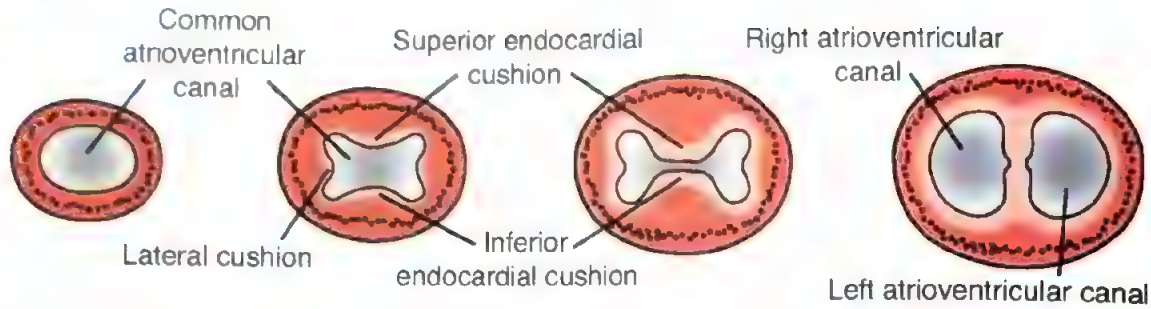
ورید ریوی در دهلیز چپ قرار می‌گیرد (شکل ۱۷C-۱۳). در نهایت، بخش باقیمانده DMP در نوک دیواره اولیه، در تشکیل بالشتک اندوکاردی در کانال دهلیزی - بطنی شرکت می‌کند (شکل ۱۷D-۱۳). ریشه اصلی ورید ریوی که به دهلیز چپ باز می‌شود، دو شاخه به هر ریه می‌فرستد. سپس با ادامه اتساع دهلیز چپ، ریشه اصلی ورید در جدار خلفی تا نقطه‌ای که شاخه شاخه شدن عروق رخ می‌دهد، ادغام می‌شود. در نتیجه این حالت چهار سوراخ جداگانه وریدهای ریوی به حفره دهلیزی باز می‌شود (شکل‌های ۱۳-۷D و ۱۳-۱۸).

بنابراین، هر دهلیز با اتساع یافتن (شکل ۱۴D-F-۱۳) و شرکت کردن ساختارهای عروقی، تکوین می‌یابد: سینوس وریدی در دهلیز راست و ریشه ورید ریوی در دهلیز چپ (شکل ۱۳-۱۸). در قلب کاملاً تکوین یافته، دهلیز راست رویانی اولیه، تبدیل به زائده ترابیکوله دهلیز راست (trabeculated right atrial appendage) عضلات شانه‌ای می‌شود، در حالی که سینوس وناوم (sinus venarum) که دارای جدار صاف است، از شاخ راست سینوس وریدی منشأ می‌گیرد (شکل ۱۳-۱۸A). دهلیز چپ رویانی اولیه، اندکی بیشتر از زائده ترابیکوله دهلیزی است در حالی که بخش دارای جدار صاف دهلیز چپ، از ورید ریوی منشأ می‌گیرد (شکل ۱۳-۱۸B).

تشکیل دیواره در کانال دهلیزی - بطنی

در پایان هفته چهارم، چهار بالشتک اندوکاردی دهلیزی - بطنی ظاهر می‌شود: یک بالشتک در هر طرف به اضافه یک بالشتک در کنار پستی (فوقانی) و یک بالشتک در کنار شکمی

(تحتانی) کانال دهلیزی - بطنی (شکل‌های ۱۹-۱۳ و ۲۰-۱۳). در ابتدا، کانال دهلیزی - بطنی فقط به بطن چپ ابتدائی راه دارد و توسط لبه پیازی (مخروطی) - بطنی (bulbo [cono] ventricular flange) از پیاز قلبی جدا می‌شود (شکل ۹-۱۳).



شکل ۱۹-۱۳. تشکیل دیواره در کانال دهلیزی - بطنی. از چپ به راست روزهای ۲۳، ۲۶، ۳۱ و ۳۵. سوراخ حلقوی اولیه به طور عرضی پهن می‌شود.

با این حال، نزدیک به پایان هفته پنجم، انتهای خلفی این لبه، در وسط قاعده بالشتک اندوکاردی پستی (فوقانی) خاتمه می‌یابد و کمتر از گذشته برجسته می‌گردد (شکل ۲۰-۱۳). از آنجایی که کانال دهلیزی - بطنی به سمت راست بزرگ می‌شود، خونی که از طریق سوراخ دهلیزی - بطنی عبور می‌کند، مستقیماً به بطن چپ ابتدائی و همچنین بطن راست ابتدائی راه می‌یابد. علاوه بر بالشتک‌های اندوکادی پستی (فوقانی) و شکمی (تحتانی)، دو بالشتک دهلیزی - بطنی طرفی (lateral atrioventricular cushions) نیز در کناره‌های راست و چپ کانال دهلیزی - بطنی پدیدار می‌شوند (شکل‌های ۱۹-۱۳ و ۲۰-۱۳). در این زمان، بالشتک‌های پستی و شکمی، بیشتر به درون لومن برجسته شده و درهم ادغام می‌شوند. نتیجه این حالت تقسیم‌شدن کامل کانال به سوراخ‌های دهلیزی - بطنی راست و چپ در پایان هفته پنجم است (شکل‌های B, D ۱۶-۱۳ و ۱۹-۱۳).

تشکیل دیواره در تنه شریانی و مخروط قلبی

در طی هفته پنجم، دو ستیغ روبروی هم در تنه شریانی ظاهر می‌شوند. این ستیغ‌ها که برآمدگی‌های تنه‌ای (truncus swellings) یا بالشتک‌های تنه‌ای (truncus cushions) نامیده می‌شوند، بر روی دیواره فوقانی راست (برآمدگی تنه‌ای فوقانی راست) و دیواره تحتانی چپ (برآمدگی تنه‌ای تحتانی چپ) قرار دارند (شکل ۲۰-۱۳). برآمدگی تنه‌ای فوقانی راست به سمت دیستال و چپ و برآمدگی تنه‌ای تحتانی چپ به سمت دیستال و راست رشد می‌کند. از این رو، هنگامی که این برآمدگی‌ها به سمت کیسه آئورتی رشد می‌کنند، به دور یکدیگر پیچ خورده و شکلی حاکی از نمای مارپیچی دیواره آینده را به وجود می‌آورند (شکل ۲۷-۱۳). پس از ادغام‌شدن کامل، این ستیغ‌ها دیواره آئورتی - ریوی (aorticopulmonary septum) را می‌سازند. این دیواره تنه شریانی را به مجراهای آئورتی و ریوی تقسیم می‌کند.

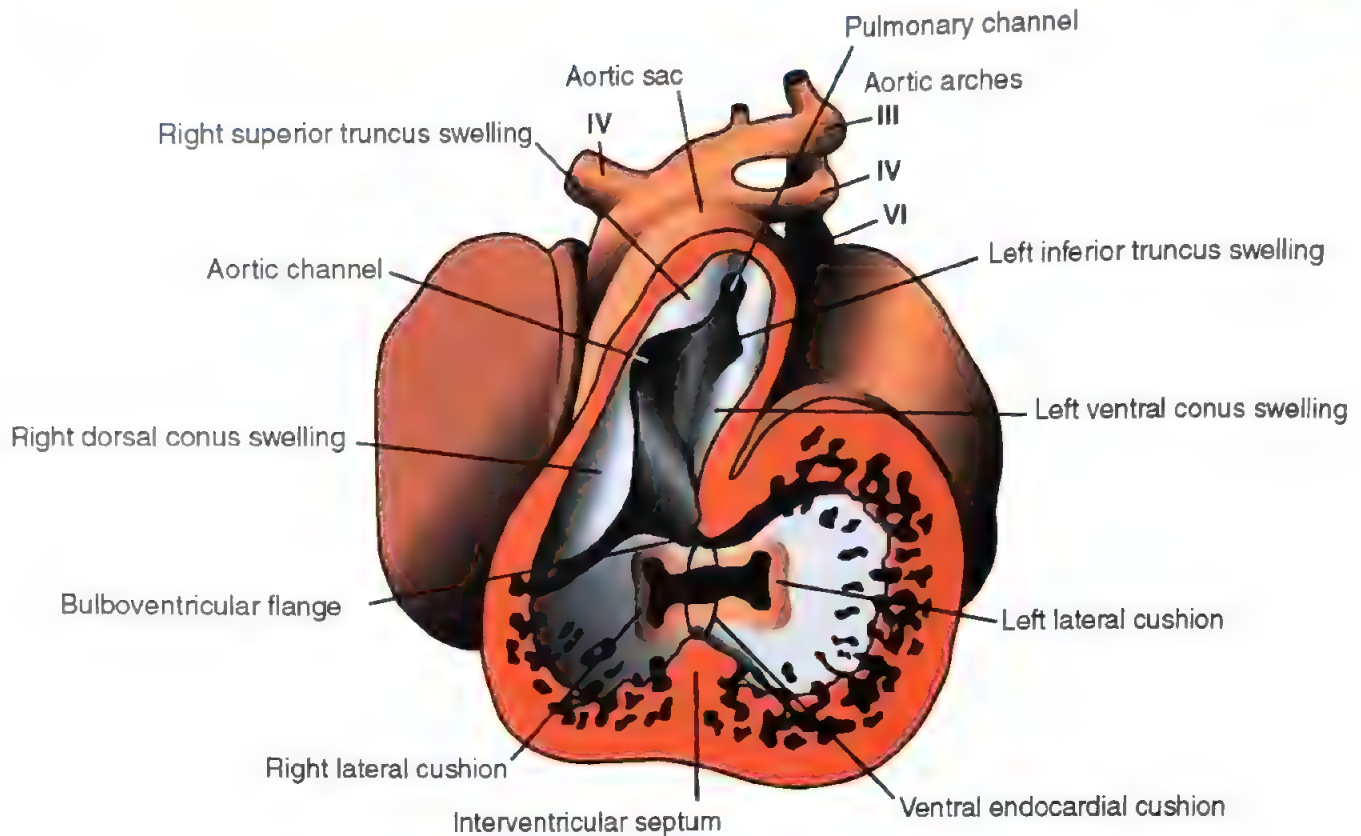
با ظاهر شدن برآمدگی‌های تنه‌ای، برآمدگی‌های (بالشتک‌های) مشابهی در امتداد دیواره‌های پستی راست و شکمی چپ مخروط قلبی ایجاد می‌شوند (شکل‌های ۲۰-۱۳ و ۲۷-۱۳). برآمدگی‌های مخروطی به سمت یکدیگر و در جهت دیستال رشد می‌کنند تا به دیواره تنه شریانی

با این حال، نزدیک به پایان هفته پنجم، انتهای خلفی این لبه، در وسط قاعده بالشتک اندوکاردی پستی (فوقانی) خاتمه می‌یابد و کمتر از گذشته برجسته می‌گردد (شکل ۲۰-۱۳). از آنجایی که کانال دهلیزی - بطنی به سمت راست بزرگ می‌شود، خونی که از طریق سوراخ دهلیزی - بطنی عبور می‌کند، مستقیماً به بطن چپ ابتدائی و همچنین بطن راست ابتدائی راه می‌یابد.

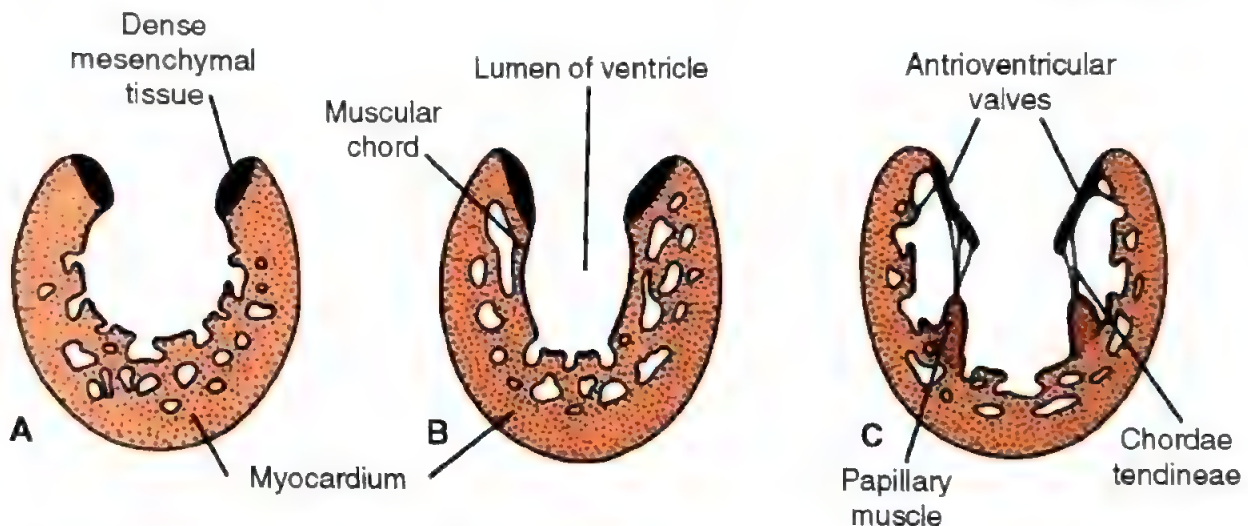
علاوه بر بالشتک‌های اندوکادی پستی (فوقانی) و شکمی (تحتانی)، دو بالشتک دهلیزی - بطنی طرفی (lateral atrioventricular cushions) نیز در کناره‌های راست و چپ کانال دهلیزی - بطنی پدیدار می‌شوند (شکل‌های ۱۹-۱۳ و ۲۰-۱۳). در این زمان، بالشتک‌های پستی و شکمی، بیشتر به درون لومن برجسته شده و درهم ادغام می‌شوند. نتیجه این حالت تقسیم‌شدن کامل کانال به سوراخ‌های دهلیزی - بطنی راست و چپ در پایان هفته پنجم است (شکل‌های B, D ۱۶-۱۳ و ۱۹-۱۳).

دریچه‌های دهلیزی - بطنی

پس از ادغام بالشتک‌های اندوکاردی دهلیزی - بطنی، هر سوراخ دهلیزی - بطنی با تکثیر موضعی بافت مزانشیمی منشأ گرفته از بالشتک‌های اندوکاردی، احاطه می‌شود (شکل ۲۱A-۱۳). هنگامی که جریان خون سطح بطنی این تکثیر موضعی را توخالی و نازک می‌کند، بافت مزانشیمی، لیفی (فیبروز) شده و دریچه‌های دهلیزی - بطنی تشکیل می‌شوند. این دریچه‌ها توسط طناب‌های عضلانی به دیواره بطنی متصل باقی می‌مانند (شکل ۲۱B, C-۱۳). در نهایت، بافت عضلانی این طناب‌ها از بین رفته و بافت همبند متراکم جایگزین آنها می‌گردد. بدین ترتیب دریچه‌ها از بافت همبندی که توسط اندوکاردیوم پوشیده شده است، تشکیل می‌شود. دریچه‌ها توسط طناب‌های وتری



شکل ۲۰-۱۳. مقطع فرونتال قلب یک رویان ۳۵ روزه. در این مرحله از تکوین، خون حفره دهلیزی وارد بطن چپ ابتدائی و همچنین بطن راست ابتدائی می شود. به تکوین بالشتک ها در کانال دهلیزی - بطنی توجه کنید. بالشتک های موجود در تنه شریانی و مخروط قلبی نیز نمایان هستند. دایره: سوراخ بین بطنی ابتدائی.



شکل ۲۱-۱۳ تشکیل دریچه های دهلیزی - بطنی و طناب های وتری. دریچه ها از سمت بطنی گود می شوند اما توسط طناب های وتری به دیواره بطن متصل باقی می ماند.

۲۸-۱۳ و یک بخش خلفی - داخلی (راه خروجی بطن چپ) (شکل ۲۹-۱۳) تقسیم می کند.

(truncus arteriosus septum) پیوندند. با ادغام شدن دو برآمدگی مخروطی با یکدیگر، دیواره به وجود آمده، مخروط را به یک بخش قدامی - طرفی (راه خروجی بطن راست) (شکل

نقایص قلبی

ناهنجاری‌های قلبی و عروقی بزرگ‌ترین گروه نقایص مادرزادی در انسان هستند و در یک درصد نوزادان زنده متولد شده دیده می‌شوند. بروز این ناهنجاری‌ها در نوزادان مرده، ۱۰ برابر بیشتر است. تخمین زده می‌شود که ۱۲ درصد کودکان مبتلا به نقایص قلبی، ناهنجاری‌های کروموزومی دارند ولی در عوض ۳۳ درصد کودکان مبتلا به ناهنجاری‌های کروموزومی دچار نقایص قلبی هستند. علاوه بر آن، ۳۰ درصد نقایص قلبی در نوزادان مبتلا به سایر ناهنجاری‌های اصلی ایجاد می‌شود. حدود ۲ درصد از نقایص قلبی به دلیل عوامل محیطی است ولی بخش عمده آن به دلیل برهم‌کنش عوامل محیطی و ژنتیکی (دلایل چندعاملی [multifactorial causes]) می‌باشد. مثال‌های کلاسیک تر اتوژن‌های قلبی - عروقی شامل ویروس سرخجه و تالیدومید است. سایر موارد عبارتند از: اسید رتینوئیک [آکوتان (Accutane)]، الکل و بسیاری از ترکیبات دیگر. همچنین بیماری‌های مادر مثل دیابت وابسته به انسولین با نقایص قلبی مرتبط هستند.

هدف نقایص قلبی ایجاد شده به دلایل ژنتیکی و ترانوژنی شامل سلول‌های پیش‌ساز قلبی از PHF و SHF، سلول‌های ستیغ عصبی، بالشتک‌های اندوکاردی و سایر سلول‌های مهم برای تکوین قلب می‌باشد (جدول ۱-۱۳). این مطلب که ناهنجاری‌های مشابه می‌توانند به دلیل اختلال در هدف‌های مختلف به وجود آیند (به طور مثال جابجایی شریان‌های بزرگ که می‌تواند در اثر اختلال در سلول‌های SHF یا سلول‌های ستیغ عصبی به وجود آید)، به این معنی است که منشأ نقایص قلبی ناهمگون (هتروژن) بوده و تقسیم‌بندی اپیدمیولوژیک آنها بسیار سخت می‌باشد.

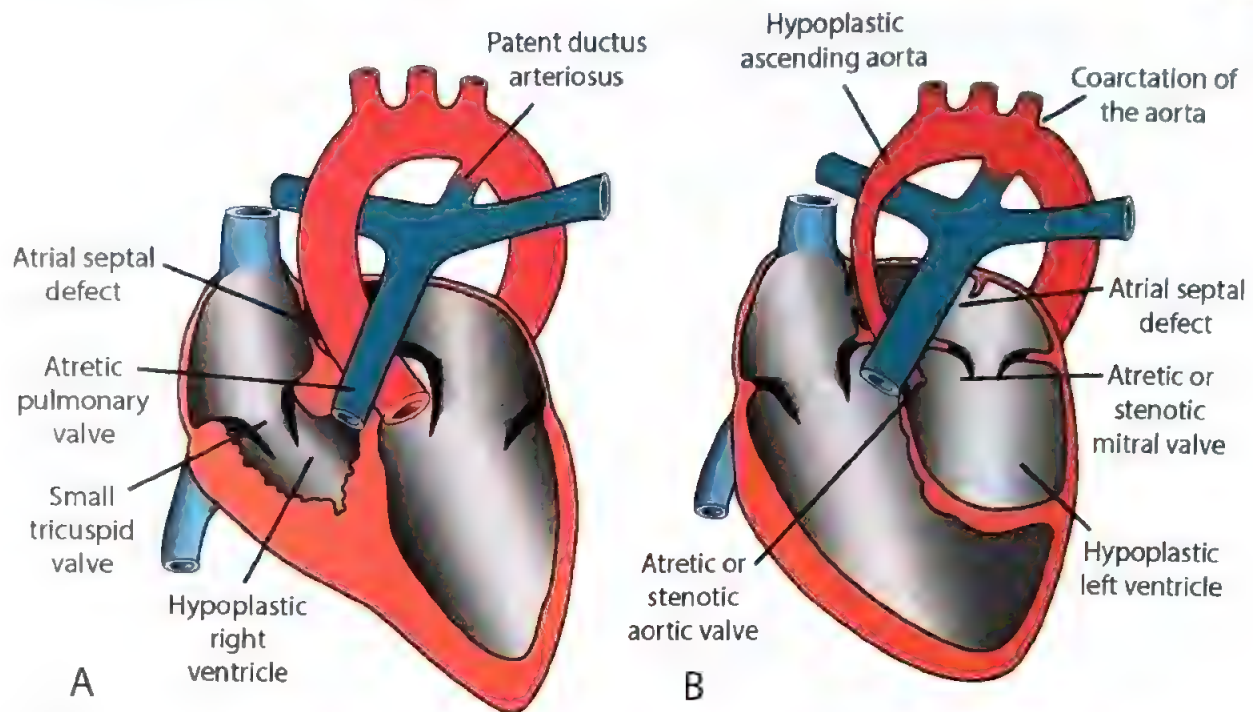
ژن‌های تنظیم‌کننده تکوین قلب، در حال شناسایی و تعیین نقشه هستند و جهش‌هایی که منجر به نقایص قلبی می‌گردند، کشف شده‌اند. به عنوان مثال، جهش‌ها در ژن ویژه قلب یعنی *NKX2.5* که بر روی کروموزوم 5q35 قرار دارد، می‌توانند باعث نقص در دیواره دهلیزی (ASDs) (نوع ثانویه)، تترالوژی فالوت و تأخیر در دستگاه هدایتی دهلیزی - بطنی به صورت اتوزومال غالب شود. جهش‌ها در ژن *TBX5* منجر به سندرم هالت - اورام (Holt-Oram syndrome) می‌شود که با ناهنجاری‌های پیش‌محوری

[(preaxial) شعاعی] اندام و نقص دیواره دهلیزی (ASDs) مشخص می‌شود. همچنین ممکن است نقص در بخش عضلانی دیواره بین‌بطنی نیز رخ دهد. سندرم هالت - اورام یکی از موارد گروه سندرم‌های قلب - دست (heart-hand syndromes) است که نشان می‌دهد ممکن است ژن‌های مشابهی در چندین فرایند تکوینی مشارکت داشته باشد. به عنوان مثال، *TBX5* تکوین اندام فوقانی را تنظیم می‌کند و همچنین در تشکیل دیواره‌های قلب نقش دارد. سندرم هالت - اورام به صورت اتوزومال غالب با شیوع ۱ مورد در هر ۱۰۰ هزار تولد زنده به ارث می‌رسد.

جهش‌ها در تعدادی از ژن‌های تنظیم‌کننده تولید پروتئین‌های سارکومر باعث کاردیومیوپاتی هایپرتروفیک (hypertrophic cardiomyopathy) می‌شود که ممکن است در ورزشکاران و جمعیت عمومی به مرگ ناگهانی منجر شود. این بیماری به صورت اتوزومال غالب به ارث می‌رسد و اغلب جهش‌ها (۴۵ درصد)، ژن زنجیره سنگین بتا-میوزین را مورد هدف قرار می‌دهند (14q11.2). در نتیجه، هیپرتروفی قلب به علت اختلال در سازمان‌دهی سلول‌های عضلانی قلب صورت می‌گیرد (بی‌نظمی میوکاردی [myocardial disarray]) که ممکن است بر روی برون‌ده قلبی و/یا هدایت قلبی، تأثیر بدی داشته باشد.

وارونگی بطنی (ventricular inversion) نقصی است که در آن بطن چپ مورفولوژیک در سمت راست قرار گرفته و از طریق دریچه میترال به دهلیز راست متصل می‌شود. بطن راست مورفولوژیک نیز در سمت چپ قرار گرفته و از طریق دریچه سه‌لته با دهلیز چپ ارتباط دارد. از آنجایی که شریان ریوی از بطن چپ مورفولوژیک و آئورت از بطن راست مورفولوژیک خارج می‌شود، گاهی اوقات به این نقص، جابجایی ال شریان‌های بزرگ (L-transposition of the great arteries) نیز گفته می‌شود. با این حال، شریان‌های بزرگ در موقعیت طبیعی خود قرار دارند و فقط جایگاه بطن‌ها وارونه شده است. این ناهنجاری در طی روند سمت‌گزینی و تعیین جهت‌های راست و چپ قلب در اثر مسیر سمت‌گزینی ایجاد می‌شود.

سندرم قلب راست هیپوپلاستیک (hypoplastic right heart syndrome: HRHs) و **سندرم قلب چپ هیپوپلاستیک (HLHS)** (شکل ۲۲-۱۳) نقایص نادری



شکل ۲۲-۱۳. سندرم قلب راست هیپوپلاستیک. B. سندرم قلب چپ هیپوپلاستیک. این سندرم‌ها، نقایص نادری هستند که به ترتیب به دلیل تکوین ناقص سمت‌های راست و چپ قلب ایجاد می‌گردند. در سندرم سمت راست، بطن راست خیلی کوچک بوده و شریان ریوی تحت تأثیر قرار گرفته و می‌تواند آترتیک یا استنوتیک باشد و ممکن است دهلیز کوچک باشد. در سندرم سمت چپ، بطن چپ خیلی کوچک بوده و ممکن است آئورت آترتیک یا استنوتیک باشد. البته احتمال دارد اندازه دهلیز نیز کاهش یابد. یک‌طرفه‌شدگی (سمت‌گزینی) همراه با این نقایص نشان‌دهنده نقص سلول‌های پیش‌ساز قلبی در تعیین جهت‌های راست و چپ در مراحل اولیه مورفوژنیز قلب است.

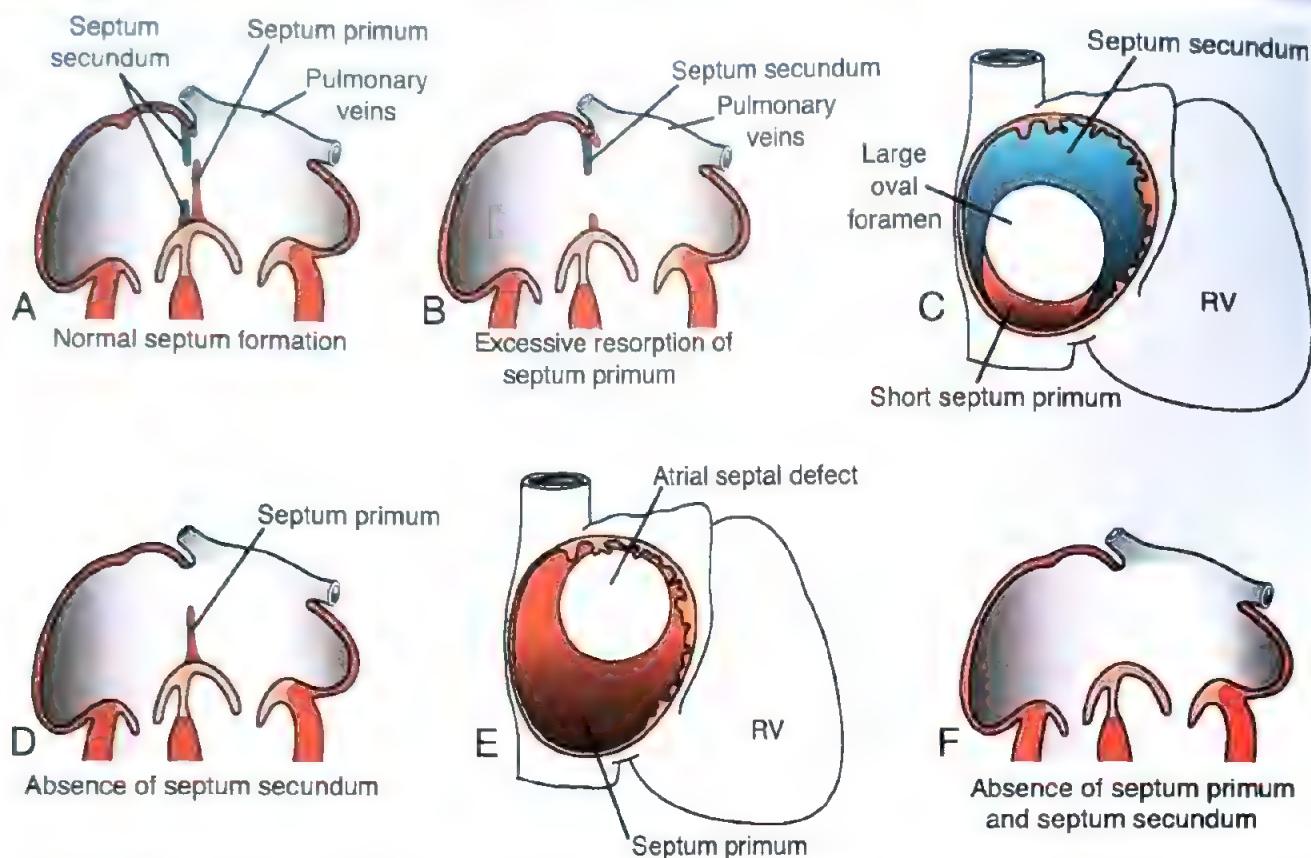
تولد است که نسبت آن در نوزاد و مؤنث به مذکر، ۲ به ۱ می‌باشد. یکی از مهم‌ترین نقایص، نقص **سوراخ ثانویه** است که با وجود یک سوراخ بزرگ بین دهلیزهای چپ و راست مشخص می‌شود. این حالت ممکن است یا به علت مرگ سلولی و جذب بیش از حد دیواره اولیه (شکل B-C-۲۳-۱۳) و یا به علت تکوین ناکافی دیواره ثانویه ایجاد گردد (شکل D,E-۲۳-۱۳). ممکن است بسته به اندازه سوراخ، شنت قابل توجه داخل قلبی چپ به راست رخ دهد.

جدی‌ترین ناهنجاری در این گروه، فقدان کامل دیواره دهلیزی است (شکل F-۲۳-۱۳). این حالت با عنوان دهلیز مشترک یا **قلب سه حفره‌ای دوبطنی** (cor trilobulare biventriculare) شناخته می‌شود و همیشه همراه با نقایص جدی دیگر در مناطق دیگر قلب است.

گاهی اوقات، سوراخ بیضی در طول زندگی پیش از تولد بسته می‌شود. این اختلال بسته‌شدن **زودهنگام سوراخ بیضی** نام دارد و منجر به هایپرتروفی گسترده دهلیز و بطن

هستند که به ترتیب باعث تکوین ناقص سمت راست و سمت چپ قلب می‌شوند. در سندرم سمت راست، بطن بسیار کوچک بوده و شریان ریوی تحت تأثیر قرار می‌گیرد و ممکن است آترتیک یا استنوتیک (باریک) باشد و همچنین دهلیز راست کوچک می‌باشد. در سندرم سمت چپ، بطن چپ خیلی کوچک بوده و ممکن است آئورت آترتیک یا استنوتیک باشد و اندازه دهلیز چپ کاهش می‌یابد. یک‌طرفه‌شدگی همراه با این نقایص، نشان‌دهنده یک تأثیر عمیق در اختصاصی شدن سلول‌های پیش‌ساز قلبی سمت راست و چپ در مراحل اولیه مورفوژنیز قلبی است. همچنین این نقایص زمانی که عوامل رونویسی مارپیچ-قوس-مارپیچ (helix-loop-helix transcription factors) شامل *Hand1* (بطن چپ) و *Hand2* (بطن چپ) به طور نامناسب بیان می‌شوند، به وجود می‌آیند.

نقص دیواره دهلیزی (atrial septal defect: ASD) یک ناهنجاری مادرزادی قلب با بروز ۶/۴ مورد در هر ۱۰ هزار



شکل ۲۳-۱۳. A. تشکیل دیواره دهلیزی طبیعی. B.C. نقص سوراخ ثانویه به علت جذب بیش از حد دیواره اولیه ایجاد می‌شود. D.E. نقص‌های مشابهی که به دلیل عدم تکوین دیواره ثانویه ایجاد شده‌اند. F. دهلیز مشترک یا قلب سه حفره‌ای - دوطبقی که ناشی از عدم تشکیل کامل دیواره اولیه و ثانویه است. RV: بطن راست.

کانال دهلیزی - بطنی ادغام می‌شوند. در نتیجه، نقص در دیواره دهلیزی قرار دارد اما دیواره بین‌بطنی بسته شده است (شکل ۲۴D,E). این نقص، **نقص سوراخ اولیه** نامیده می‌شود و معمولاً همراه با یک شکاف در لت قدامی دریچه سه‌لتی است (شکل ۲۴C).

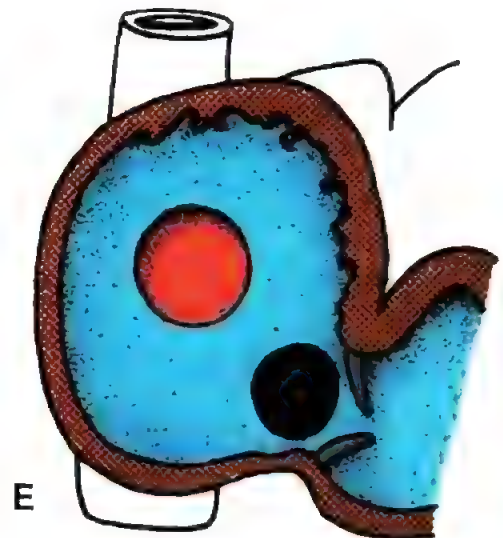
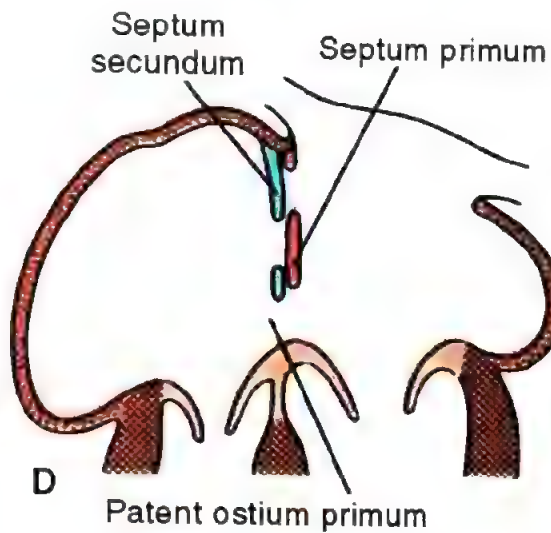
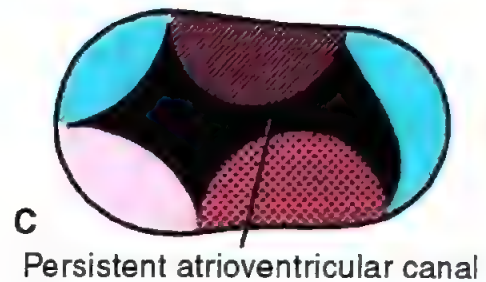
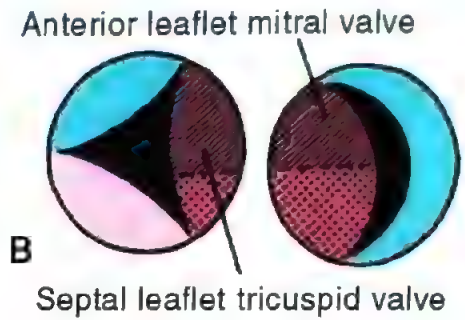
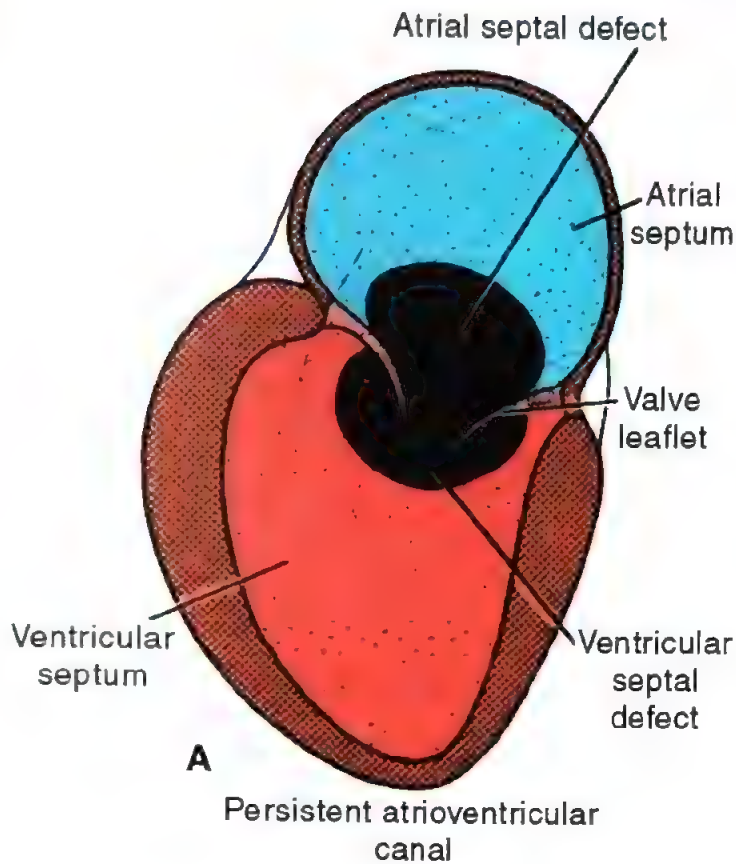
آترزی سه‌لتی (tricuspid atresia) که مسدود شدن سوراخ دهلیزی - بطنی راست را درگیر می‌کند (شکل ۲۵-۱۳)، با فقدان یا ادغام دریچه‌های سه‌لتی مشخص می‌شود. آترزی سه‌لتی همیشه با (۱) باز بودن سوراخ بیضی، (۲) نقص دیواره بطنی (VSD)، (۳) تکوین ناقص بطن راست و (۴) هیپرتروفی بطن چپ همراه است.

ناهنجاری ابشتاین (Ebstein anomaly) حالتی است که در آن دریچه سه‌لتی به سمت رأس بطن راست جابه‌جا شده است که در نتیجه آن، یک دهلیز راست وسیع و یک بطن راست کوچک ایجاد می‌شود (شکل ۲۶-۱۳). لت‌های دریچه در موقعیت طبیعی قرار دارند ولی لت قدامی معمولاً بزرگ می‌شود.

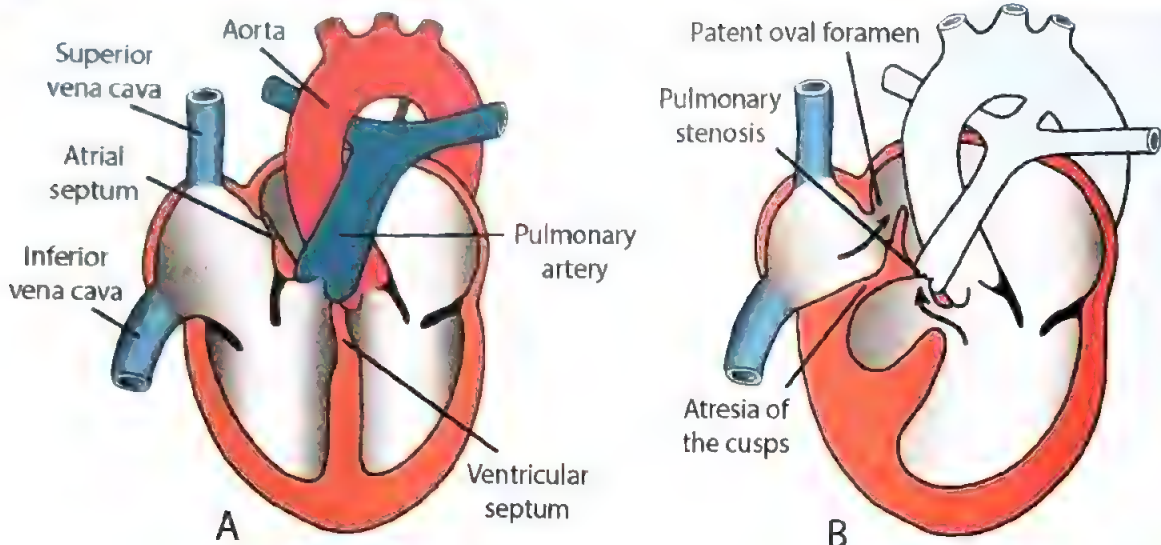
راست و تکوین اندک سمت چپ قلب می‌شود. مرگ معمولاً اندکی پس از تولد رخ می‌دهد.

بالشک‌های اندوکاردی کانال دهلیزی - بطنی نه تنها این کانال را به سوراخ‌های راست و چپ تقسیم می‌کنند، بلکه در تشکیل بخش غشایی دیواره بین‌بطنی و در بسته شدن سوراخ اولیه نیز مشارکت دارند (شکل ۱۶-۱۳). این ناحیه به شکل صلیبی است که دیواره‌های دهلیزی و بطنی قسمت عمودی و بالشک‌های اندوکاردی قسمت افقی آن می‌باشند (شکل ۱۶E). یکپارچگی این صلیب در اسکن‌های اولتراسوند قلب، یک نشانه مهم است. هرگاه ادغام شدن بالشک‌های دهلیزی - بطنی با موفقیت انجام نشود، اختلال باقی ماندن کانال دهلیزی - بطنی همراه با نقص در دیواره قلبی ایجاد می‌گردد (شکل ۲۴A). این نقص دیواره‌ای یک جزء دهلیزی و یک جزء بطنی دارد که به وسیله لت‌های دریچه‌ای غیرطبیعی در یک سوراخ دهلیزی - بطنی منفرد جدا می‌شوند (شکل ۲۴B,C).

گاهی اوقات، تنها بخشی از بالشک‌های اندوکاردی در



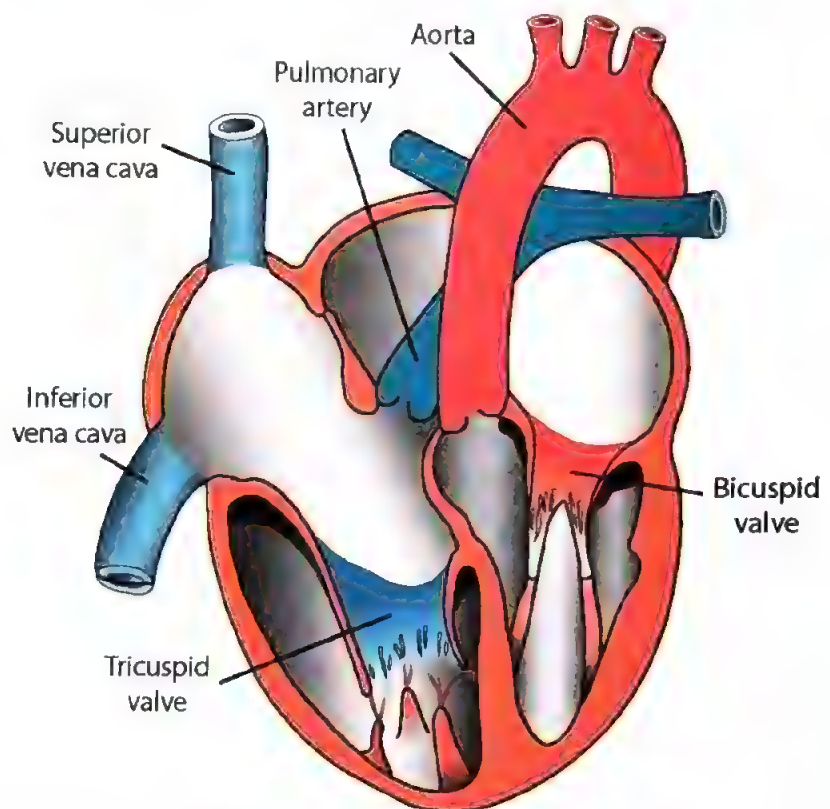
شکل ۲۴-۱۳. A. باقی ماندن کانال دهلیزی - بطنی مشترک. این ناهنجاری همیشه با نقص دیواره دهلیزی و بطنی همراه است. B. دریچه های سوراخ های دهلیزی - بطنی در شرایط طبیعی. C. دریچه های شکافته شده در کانال دهلیزی - بطنی باقی مانده. D, E. نقص سوراخ اولیه که به علت ادغام ناقص بالشتک های اندوکاردی دهلیزی - بطنی به وجود آمده است.



شکل ۲۵-۱۳. A. قلب طبیعی. B. آنژی دریچه سه‌لتی. به بطن راست کوچک و بطن چپ بزرگ توجه کنید.

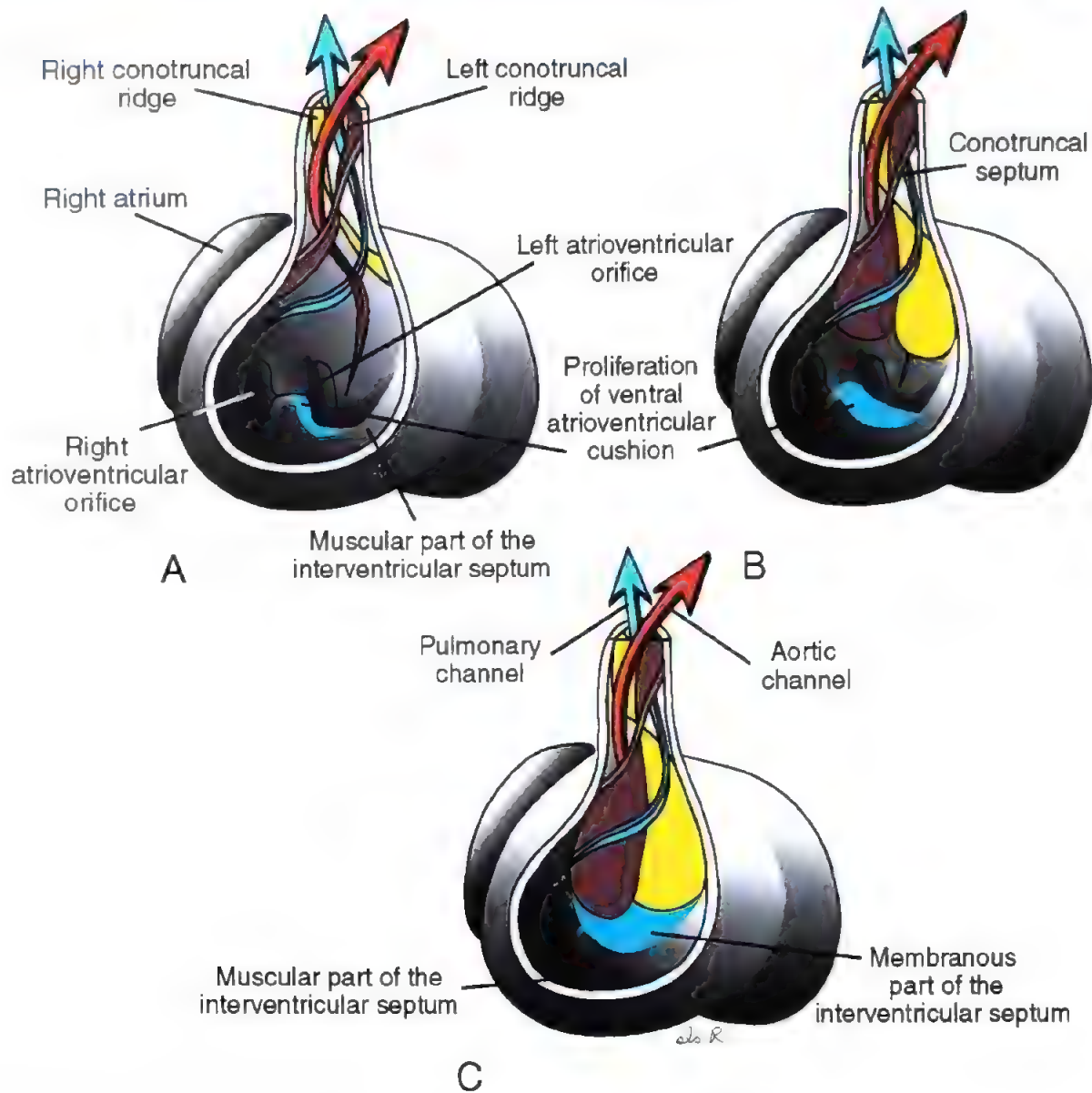
شکل ۲۶-۱۳. ناهنجاری ایشتاین.

لت‌های دريچه سه‌لتی به سمت رأس بطن راست جابه‌جا شده و ناحیه دهلیز راست متسع شده است.



SHF از طریق مسیر پیام‌رسانی *NOTCH* تنظیم می‌شود. بنابراین ممکن است نقایص راه خروجی (outflow tract defects) توسط آسیب SHF یا آسیب سلول‌های ستیغ عصبی که منجر به اختلال در تشکیل دیواره مخروطی - تنه‌ای می‌شود، ایجاد گردد. نقایص قلبی ایجاد شده توسط این مکانیسم‌ها شامل تترالوژی فالوت (شکل ۳۴-۱۳)، تنگی‌های (استنوزیس‌های) ریوی، باقی ماندن تنه شریانی [تنه شریانی مشترک] (شکل

سلول‌های ستیغ عصبی قلبی (cardiac neural crest cells) که از لبه‌های چین‌های عصبی در ناحیه مغز پستی (hindbrain) منشأ می‌گیرند، از طریق قوس‌های حلقی ۳، ۴ و ۶ به ناحیه خروجی (outflow region) قلب مهاجرت و نفوذ می‌کنند (شکل ۳۰-۱۳). در این محل‌ها، آنها در تشکیل بالشتک اندوکاردی هم در مخروط قلبی و هم در تنه شریانی شرکت می‌کنند. مهاجرت و تکثیر سلول‌های ستیغ عصبی قلبی توسط



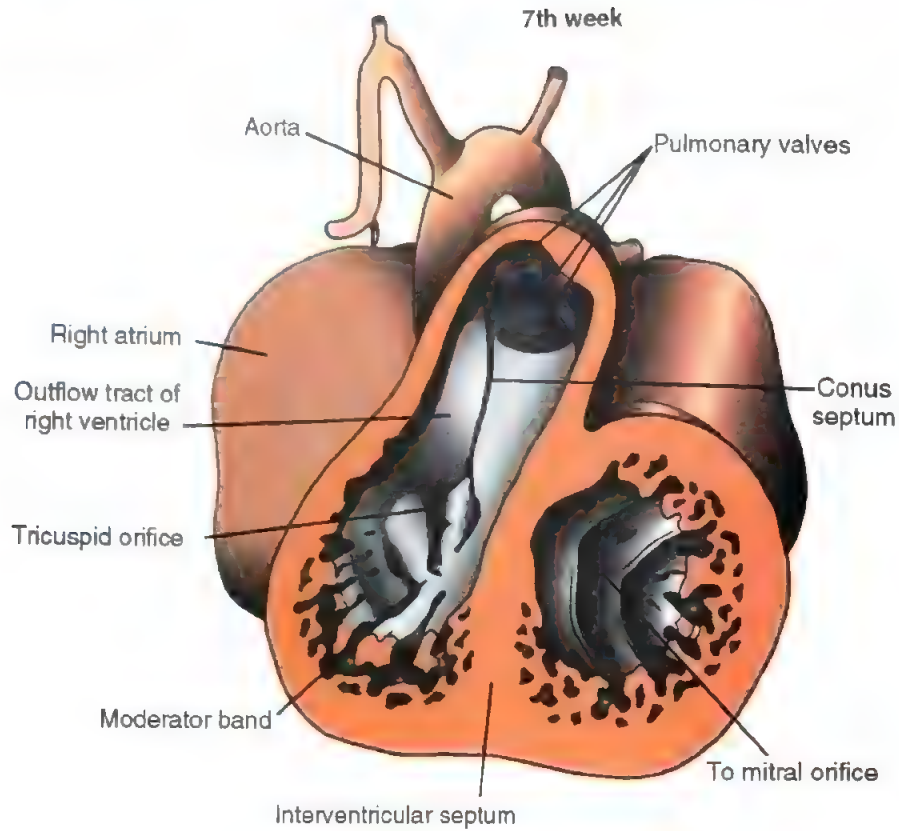
شکل ۲۷-۱۳ تکوین ستیغ‌های (بالشتک‌های) مخروطی - تنه‌ای و بسته‌شدن سوراخ بین بطنی. تکثیر بالشتک‌های مخروطی راست و چپ همراه با تکثیر بالشتک اندوکاردی قدامی، سوراخ بین بطنی را بسته و بخش غشایی دیواره بین‌بطنی را پدید می‌آورد. A. هفته ششم (۱۲ میلی‌متر). B. شروع هفته هفتم (۱۴/۵ میلی‌متر). C. انتهای هفته هفتم (۲۰ میلی‌متر).

صورت می‌گیرد (شکل‌های ۱۳-۲۰ و ۱۳-۲۹). جدارهای داخلی بطن‌های در حال گسترش، در برابر هم قرار گرفته و به تدریج با هم ادغام می‌شوند و دیواره بین‌بطنی عضلانی (muscular interventricular septum) را تشکیل می‌دهند (شکل ۱۳-۲۹). گاهی اوقات دو جدار به طور کامل ادغام نمی‌شوند و یک شکاف رأسی نسبتاً عمیق بین دو بطن پدیدار می‌شود. فضای بین لبه آزاد دیواره بطنی عضلانی و بالشتک‌های اندوکاردی ادغام شده، باعث ارتباط بین دو بطن می‌شود.

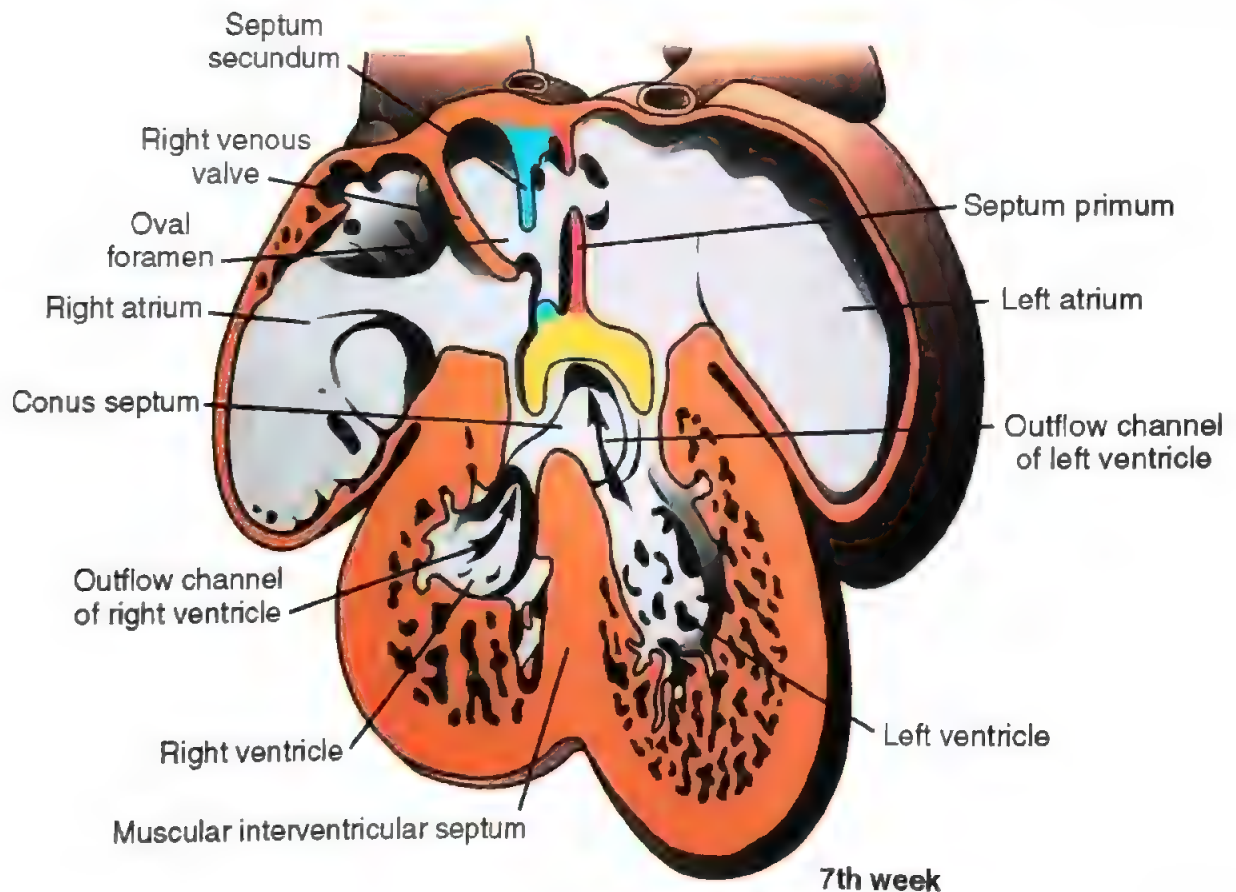
۱۳-۳۵) و جابجایی عروق بزرگ (شکل ۱۳-۳۶) می‌شود. از آنجایی که سلول‌های ستیغ عصبی در تکوین سر و صورت هم شرکت می‌کنند، وجود همزمان ناهنجاری‌های قلبی و صورت در یک فرد، قابل پیش‌بینی است (فصل ۱۷ را ببینید).

تشکیل دیواره در بطن‌ها

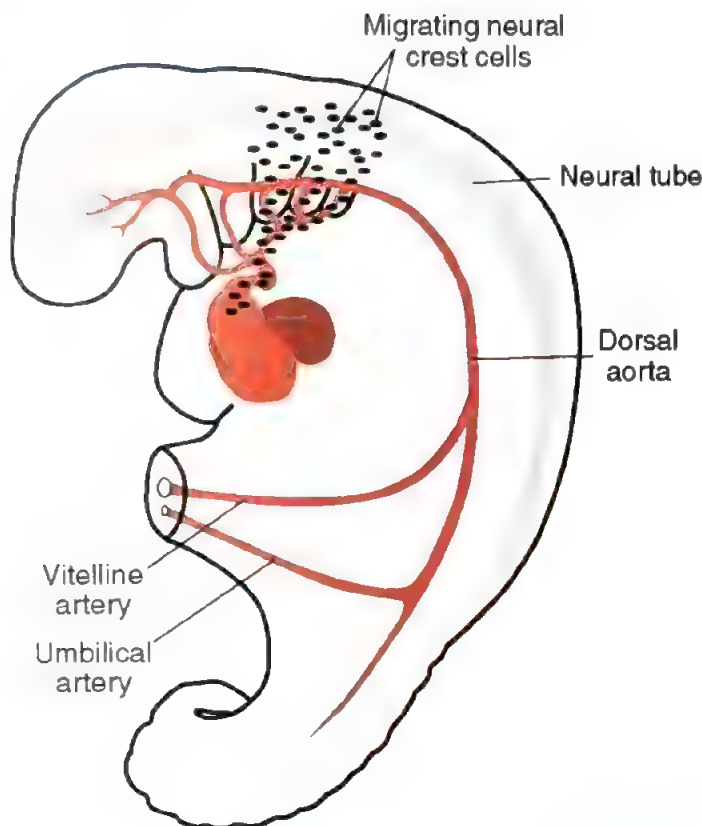
در پایان هفته چهارم، دو بطن ابتدائی شروع به گسترش می‌کنند. این گسترش از طریق رشد مداوم میوکارد در سمت بیرون و دیورتیکولی شدن و تشکیل ترابکول مداوم از سمت درون



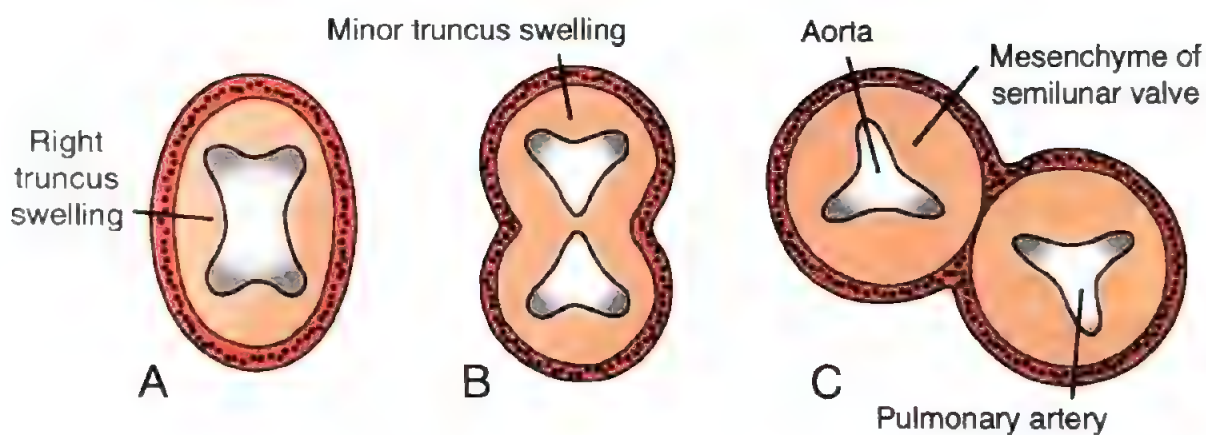
شکل ۲۸-۱۳. مقطع فرونتال از قلب یک رویان ۷ هفته‌ای. به دیواره مخروطی و موقعیت دریچه‌های ریوی توجه کنید.



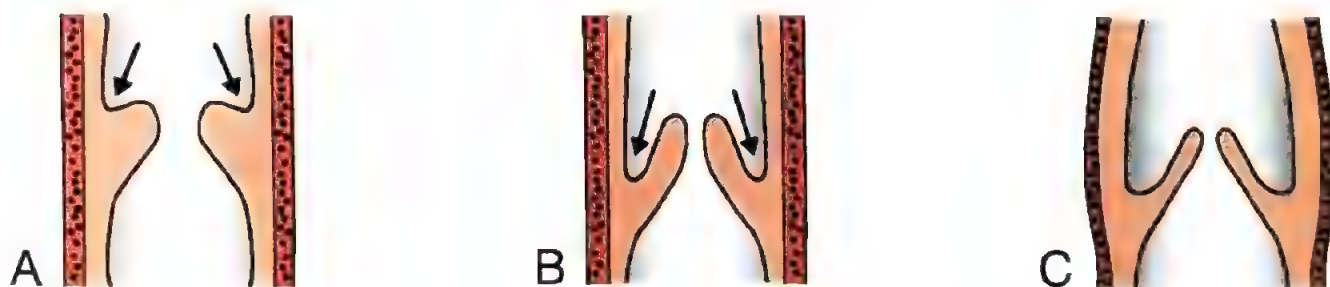
شکل ۲۹-۱۳. مقطع فرونتال از قلب یک رویان در انتهای هفته هفتم. دیواره مخروطی کامل شده است و خون از بطن چپ وارد آئورت می‌شود. به دیواره ناحیه دهلیزی دقت کنید.



شکل ۳۰ ۱۳ این تصویر منشأ سلول‌های ستیغ عصبی در مغز خلفی و مهاجرت آنها از طریق قوس‌های حلقی ۳، ۴ و ۶ تا راه خروجی قلب را نشان می‌دهد. سلول‌ها در این مکان، در دیواره‌بندی مخروط قلبی و تنه شریانی شرکت می‌کنند.



شکل ۳۱ ۱۳. مقطع عرضی از تنه شریانی در سطح دریچه‌های نیم‌هلالی در هفته‌های پنجم (A)، ششم (B) و هفتم (C) تکوین.



شکل ۳۲ ۱۳. مقاطع طولی از دریچه‌های نیم‌هلالی در هفته‌های ششم (A)، هفتم (B) و نهم (C) تکوین. سطح فوقانی تکمه‌ها گود شده است (پیکان‌ها) تا دریچه‌ها تشکیل شوند.

نکات بالینی

نقایص قلبی

نقایص دیواره بطنی (ventricular septal defects: VSDs) حاکی از وجود نقص در بخش‌های غشایی یا عضلانی دیواره هستند (شکل ۳۳-۱۳). VSDs شایع‌ترین ناهنجاری‌های مادرزادی قلب هستند که به صورت منفرد در ۱۲ مورد از هر ۱۰,۰۰۰ تولد اتفاق می‌افتند. اغلب VSDs (۸۰ درصد) در بخش عضلانی دیواره اتفاق افتاده و با رشد کودک رفع می‌شوند. نقایص دیواره بین‌بطنی (VSDs) غشایی معمولاً بیانگر نقص جدی‌تری است و اغلب با ناهنجاری‌هایی در دیواره‌بندی ناحیه مخروطی - تنه‌ای همراه است. براساس اندازه سوراخ، خون جابه‌جا شده توسط شریان ریوی، ممکن است ۱/۲ تا ۱/۷ برابر فراوان‌تر از خون جابه‌جا شده توسط آئورت باشد.

تترالوژی فالوت (tetralogy of Fallot) شایع‌ترین ناهنجاری ناحیه مخروطی - تنه‌ای است (شکل ۳۴-۱۳) که به علت تقسیم نابرابر مخروط قلبی در اثر جابجایی قدیمی دیواره مخروطی - تنه‌ای ایجاد می‌شود. جابه‌جایی این دیواره، چهار تغییر قلبی - عروقی ایجاد می‌کند: (۱) ناحیه خروجی باریک بطن راست یا تنگی اینفاندیبولار ریوی (pulmonary infundibular stenosis)، (۲) نقص بزرگ در دیواره بین‌بطنی، (۳) شروع آئورت به طور مستقیم از بالای نقص دیواره و (۴) هیپرتروفی دیواره بطن راست به دلیل فشار بالاتر در سمت راست. تترالوژی فالوت در ۹/۶ تولد از هر ۱۰,۰۰۰ تولد رخ می‌دهد. البته به عنوان یک ویژگی مشترک در افراد مبتلا به سندرم آلایسل (Alagille syndrome) دیده می‌شود. علاوه بر نقایص قلبی، این افراد ناهنجاری‌هایی در سایر ارگان‌ها مثل کبد، صورت خاص با یک پیشانی برجسته پهن، چشم‌های در عمق قرار گرفته و چانه نوک تیز کوچک نیز دارند. در ۹۰ درصد موارد، جهشی در *JAG1* رخ داده است. *JAG1* لیگاندی برای پیام‌رسانی *NOTCH* که باعث تنظیم عملکرد سلول‌های ستیغ عصبی ایجاد کننده دیواره مخروطی - تنه‌ای (راه خروجی) می‌شوند، است (فصل ۱ را ببینید).

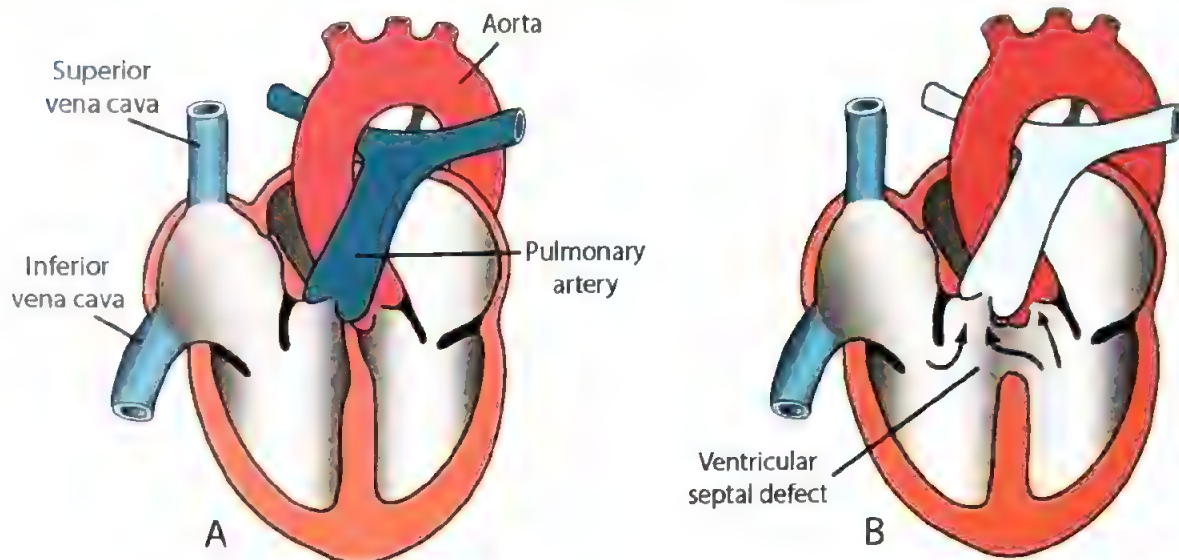
باقی ماندن تنه شریانی (persistent truncus arteriosus) یا تنه شریانی مشترک (common truncus arteriosus) به علت عدم تشکیل ستیغ‌های مخروطی - تنه‌ای که منجر به عدم جدا شدن راه خروجی (outflow

tract) می‌شود، اتفاق می‌افتد (شکل ۳۵-۱۳). در چنین موردی، که در ۱/۸ تولد از هر ۱۰,۰۰۰ تولد اتفاق می‌افتد، شریان ریوی اندکی بالاتر از منشأ تنه شریانی تقسیم نشده، شروع می‌شود. از آنجایی که ستیغ‌ها در تشکیل دیواره بین‌بطنی هم دخالت دارند، باقی ماندن تنه شریانی همیشه همراه با نقص دیواره بین‌بطنی است. بنابراین تنه تقسیم نشده بر روی هر دو بطن سوار شده و خون را از هر دو سمت دریافت می‌کند.

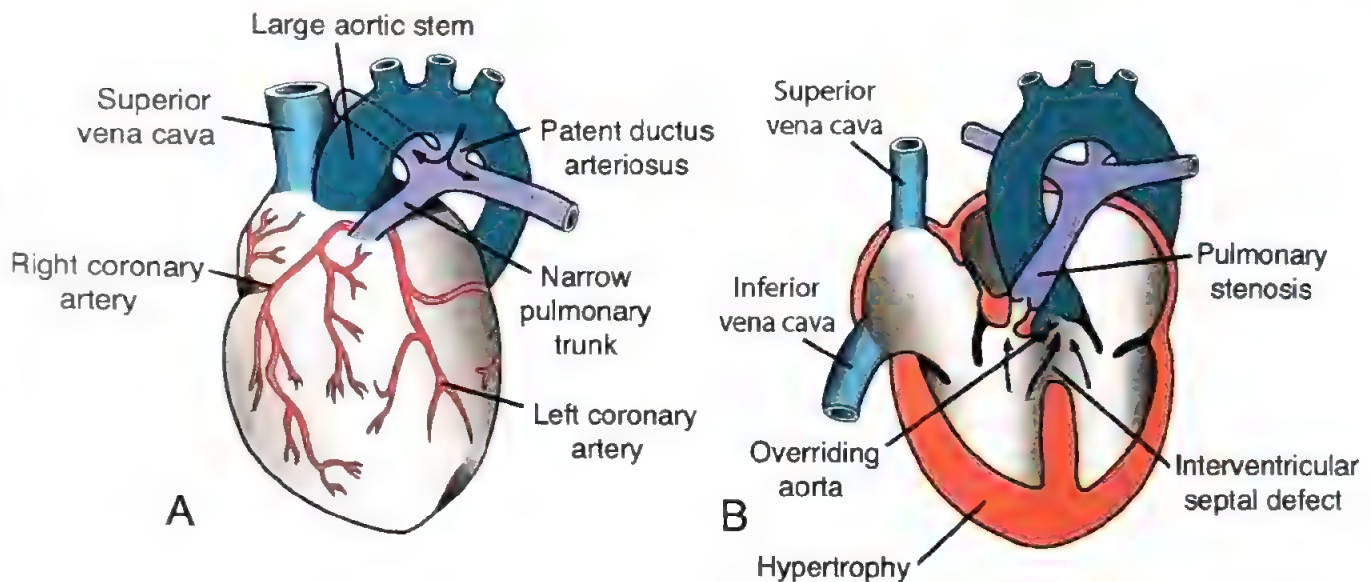
جابجایی عروق بزرگ (transposition of the great vessels) هنگامی اتفاق می‌افتد که دیواره مخروطی - تنه‌ای مسیر مارپیچی طبیعی خود را دنبال نکند و به صورت مستقیم پایین بیاید (شکل ۳۶A-۱۳). در نتیجه آئورت از بطن راست و شریان ریوی از بطن چپ منشأ می‌گیرد. این حالت که در ۴/۸ موارد از هر ۱۰,۰۰۰ رخ می‌دهد، گاهی اوقات با نقص در بخش غشایی دیواره بین‌بطنی همراه است. این حالت معمولاً با بازماندن مجرای شریانی نیز همراه است. از آنجایی که SHF و سلول‌های ستیغ عصبی به ترتیب در تشکیل و دیواره‌بندی راه خروجی شرکت می‌کنند، آسیب این سلول‌ها باعث ایجاد نقایص قلبی درگیرکننده راه خروجی می‌شود.

توالی دی‌جورج (DiGeorge sequence) مثالی از سندرم حذف 22q11 (فصل ۱۷ را ببینید) است که با ناهنجاری‌هایی مشخص می‌شود که ریشه در تکوین غیرطبیعی سلول‌های ستیغ عصبی دارند. این کودکان دارای نقایص صورتی، هیپوپلازی تیموس، اختلال در عملکرد غدد پارائیتروئید و ناهنجاری‌های قلبی (درگیرکننده راه خروجی مانند باقی ماندن مخروط شریانی و تترالوژی فالوت) هستند. از آنجایی که سلول‌های ستیغ عصبی نقش مهمی در تکوین صورت و قلب دارند، ناهنجاری‌های سری - صورتی اغلب همراه با نقایص قلبی می‌باشند.

تنگی دریچه‌ای (valvular stenosis) شریان ریوی یا آئورت در صورتی اتفاق می‌افتد که دریچه‌های نیم هلالی در فواصل متغیری ادغام شوند. وقوع این ناهنجاری برای هر دو ناحیه مشابه و تقریباً ۳ تا ۴ مورد در هر ۱۰,۰۰۰ تولد است. در مورد تنگی دریچه‌ای شریان ریوی، تنه شریان ریوی تنگ بوده و یا حتی دچار آترزی می‌شود (شکل ۳۶B-۱۳). در این حالت سوراخ بیضی باز تنها راه خروج



شکل ۳۳-۱۳. ۱. قلب طبیعی. B. نقص منفرد در بخش غشایی دیواره بین بطنی. خون از طریق سوراخ بین بطنی (پیکان‌ها) از بطن چپ به بطن راست می‌رود.

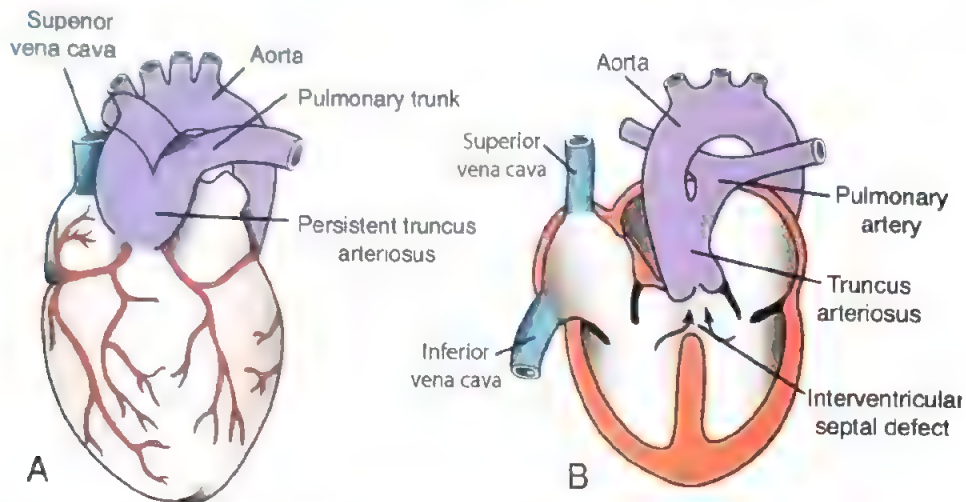


شکل ۳۴-۱۳. ۱. تترالوژی فالوت. ۲. نمای سطحی. B. اجزاء چهارگانه نقص: استنوزیس (تنگی) شریان ریوی، آنورت سوار بر هر دو بطن، نقص دیواره بین بطنی و هیپرتروفی بطن راست.

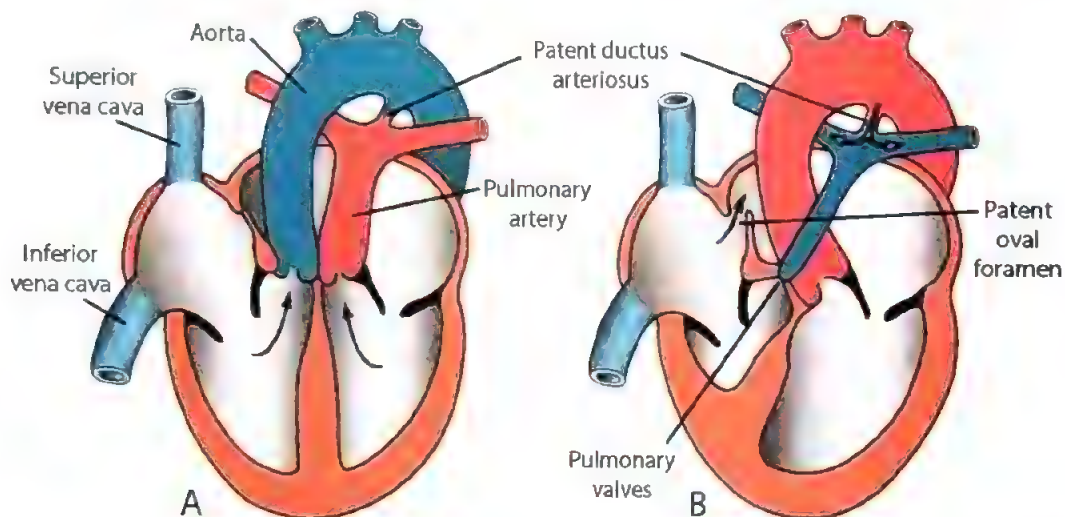
آنورتی (آنورتی دریچه آنورتی [شکل ۳۷B-۱۳])، آنورت، بطن چپ و دهلیز چپ به طور قابل ملاحظه‌ای تکوین نیافته هستند. معمولاً این ناهنجاری با بازماندن مجرای شریانی که خون را به آنورت هدایت می‌کند، همراه است. **قلب نابه‌جا** (ectopia cordis) یک ناهنجاری نادر است که در آن، قلب بیرون از قفسه سینه قرار می‌گیرد. علت این ناهنجاری، بسته‌نشدن جدار شکمی بدن رویان است (فصل ۷ را ببینید).

خون از سمت راست قلب است. مجرای شریانی که همیشه باز باقی می‌ماند، تنها راه دسترسی به گردش خون ریوی می‌باشد.

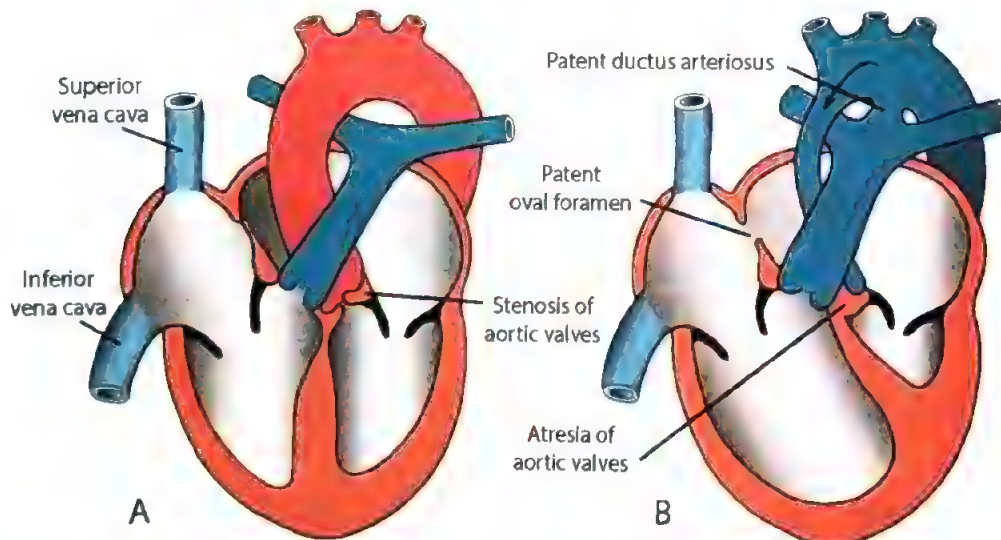
در **تنگی دریچه آنورتی** (شکل ۳۷A-۱۳) ممکن است ادغام دریچه‌های ضخیم شده به حدی باشد که فقط سوراخ بسیار ریزی باقی بماند. معمولاً اندازه خود آنورت طبیعی است. در صورت ادغام شدن کامل دریچه‌های نیم هلالی



شکل ۳۵-۱۳ باقی ماندن تنه شریانی. شریان ریوی از یک تنه شریانی مشترک منشأ می‌گیرد. ۱. دیواره در مخروط قلبی و تنه شریانی تشکیل نشده است. B. این ناهنجاری همیشه همراه با نقص دیواره بین‌بطنی همراه است.



شکل ۳۶-۱۳ A. جابه‌جایی عروق بزرگ. B. HRHS به همراه آنژی دریچه ریوی و ریشه طبیعی آئورت. تنها راه دسترسی به ریه‌ها توسط جریان خون معکوس از طریق PDA است.



شکل ۳۷-۱۳ A. استنوزیس دریچه آئورت. B. HLHS همراه با آنژی دریچه آئورتی. پیکان در قوس آئورت، مسیر جریان خون را نشان می‌دهد. شریان‌های کرونری به وسیله این جریان خون معکوس خونرسانی می‌شوند. به بطن چپ کوچک و بطن راست بزرگ توجه کنید.

■ تشکیل دستگاه هدایتی قلب

در ابتدا، همه سلول های میوکاردیال در لوله قلبی، فعالیت ضربان سازی دارند و قلب در حدود روز ۲۱ بارداری، شروع به تپیدن می کند. خیلی زود، ضربان ساز (pace maker) قلب به بخش دمی سمت چپ لوله قلبی محدود می شود. بعداً سینوس وریدی این وظیفه را به عهده می گیرد و با ادغام شدن سینوس وریدی در دهلیز راست، بافت ضربان ساز در نزدیکی سوراخ ورید اجوف فوقانی قرار می گیرد. بدین ترتیب، **گره سینوسی - دهلیزی (sinuatrial node: SAN)** تشکیل می شود.

گره دهلیزی - بطنی (atrioventricular node: AVN)

AVN به صورت مجموعه ای از سلول های قرار گرفته در اطراف کانال دهلیزی - بطنی ظاهر می شود. این سلول ها با هم ادغام شده و AVN را می سازند. ایمپالس ها از AVN وارد **دسته دهلیزی - بطنی (atrioventricular bundle)** و **شاخه های چپ و راست دسته (left and right bundle branches)** در نهایت وارد شبکه رشته های پورکنز (Purkinje fiber network) اطراف و فعال کننده بطن ها می شوند. به استثنای رشته های عصبی سمپاتیک و پاراسمپاتیک که به SAN می رسند تا تپش قلب را تنظیم کنند، همه سلول های دستگاه هدایتی قلب از میوسیت های قلبی اولیه مشتق می شوند. این سلول ها به گره ها، شاخه های دسته و رشته های پورکنز تمایز می یابند. بیان عامل رونویسی *TBX3*، تمایز این میوسیت های اولیه به سلول های عضله بطنی را مهار کرده و باعث می شود آنها به دستگاه هدایتی تمایز یابند.

سوراخ بین بطنی (interventricular foramen) در بالای بخش عضلانی دیواره بین بطنی، با کامل شدن **دیواره مخروطی (conus septum)** کوچک تر می شود (شکل ۲۷-۱۳). با تکوین بیشتر، رشد و برآمده شدن بافت از بالشتک اندوکاردی قدامی (تحتانی) در امتداد قسمت بالای دیواره بین بطنی عضلانی، سوراخ را می بندد (شکل ۱۶E,F-۱۳). این بافت با قسمت های مجاور دیواره مخروطی ادغام می شود. بسته شدن کامل سوراخ بین بطنی، **بخش غشایی (membranous part) دیواره بین بطنی** را می سازد (شکل ۱۶F-۱۳).

دریچه های نیم هلالی

با کامل شدن تقریبی دیواره بندی تنه شریانی، پیش سازهای دریچه های نیم هلالی (semilunar valves) به صورت تکمه های کوچکی بر روی برآمدگی های اصلی تنه شریانی قابل رؤیت می شوند. از هر جفت، یکی از آنها به ترتیب به مجراهای ریوی و یا آئورتی اختصاص داده می شود (شکل ۳۱-۱۳). تکمه سومی در هر دو مجرای مقابل برآمدگی های تنه ای ادغام شده، ظاهر می شود. به تدریج، تکمه ها در سطح فوقانی خود تو خالی شده و **دریچه های نیم هلالی** را می سازند (شکل ۳۲-۱۳). شواهد اخیر نشان می دهند که سلول های ستیغ عصبی در تشکیل این دریچه ها شرکت می کنند.

نکات بالینی

تأثیر قرار گرفتن شدید مراحل و روندهای مختلف تکوین قلب، ایجاد می شوند، خلاصه شده است. یکی از نکات کلیدی جدول این است که تکوین قلب می تواند در مراحل اولیه بارداری تغییر یابد و عوامل آسیب رسان در هر زمانی می توانند نقایص مادرزادی مشابهی ایجاد کنند.

همان طور که قبلاً اشاره شد، نقایص قلبی جزء شایع ترین نقایص مادرزادی است. این مسئله می تواند به دلیل تکوین بسیار پیچیده قلب باشد که مستعد تأثیر گرفتن از جهش های ژنی و/یا آسیب های محیطی باشد که باعث ایجاد اختلال در روندهای رویانی طبیعی می شود. در جدول ۱-۱۳ بافت های هدف و نقایص مادرزادی که به صورت تحت

جدول ۱-۱۳. تکوین قلب. مراحل مستعد و آسیب‌پذیر برای ایجاد شدن نواقص مادرزادی قلب

نقایص مادرزادی	اثر طبیعی	روند سلولی	بافت هدف
ASD, L-TGA, TGA, DORV, VSD, ایگزومریسم دهلیزی، وارونگی بطنی، دکستروکاردی	تشکیل قلب چهار حفره	ایجاد شدن یک طرفه‌شدگی (سمت‌گزینی) و سازماندهی	PHF (روزهای ۱۶ تا ۱۸)
دکستروکاردی	قوس قلبی	آبشار پیام‌رسانی ژنتیکی برای تشکیل طبیعی قوس قلبی	لوله قلبی (روزهای ۲۲ تا ۲۸)
VSD، نقایص دریچه‌های میترال و سه‌لتی (عدم کفایت دریچه میترال، آترزی دریچه سه‌لتی؛ نقایص موقعیتی و نقایص لت‌ها	تقسیم شدن AVC به مجاری راست و چپ؛ تشکیل دریچه‌های میترال و سه‌لتی و IVS	تشکیل بالشتک‌ها؛ تکثیر و مهاجرت سلولی	بالشتک‌های اندوکاردی (روزهای ۲۶ تا ۳۵)
تترالوژی فالوت، TGA، آترزی و استنوزیس ریوی	طویل شدن و دیواره‌بندی راه خروجی به دو مجرای آئورتی و ریوی	مزودرم اسپلانکتیک (احشایی) در سمت شکمی حلق و پیام‌رسانی از سلول‌های ستیغ عصبی	SHF (روزهای ۲۲ تا ۲۸)
تنه شریانی مشترک و سایر نواقص راه خروجی	تشکیل بالشتک‌های مخروطی - تنه‌ای برای تقسیم شدن راه خروجی	مهاجرت، تکثیر و زنده‌مانی سلول‌های ستیغ عصبی	راه خروجی (مخروطی - تنه‌ای) (روزهای ۳۶ تا ۴۹)
ناهنجاری شریان ریوی راست، IAA نوع B	الگودهی و سازمان‌دهی قوس‌های آئورتی در تبدیل به شریان‌های بزرگ	مهاجرت، تکثیر و زنده‌مانی سلول‌های ستیغ عصبی	قوس‌های آئورتی (روزهای ۲۲ تا ۴۲)

روزهای ارائه شده در جدول یک تخمین تقریبی از دوره‌های حساس بوده و از زمان لقاح محاسبه شده است. = DORV primary heart field = PHF atrial septal = ASD left transposition of great arteries = L-TGA transposition of great arteries = TGA double outlet right ventricle secondary heart field = SHF interventricular septum = IVS atrioventricular canal = AVC ventricular septal defects = VSD defects interrupted aortic arch = IAA

■ تکوین عروق

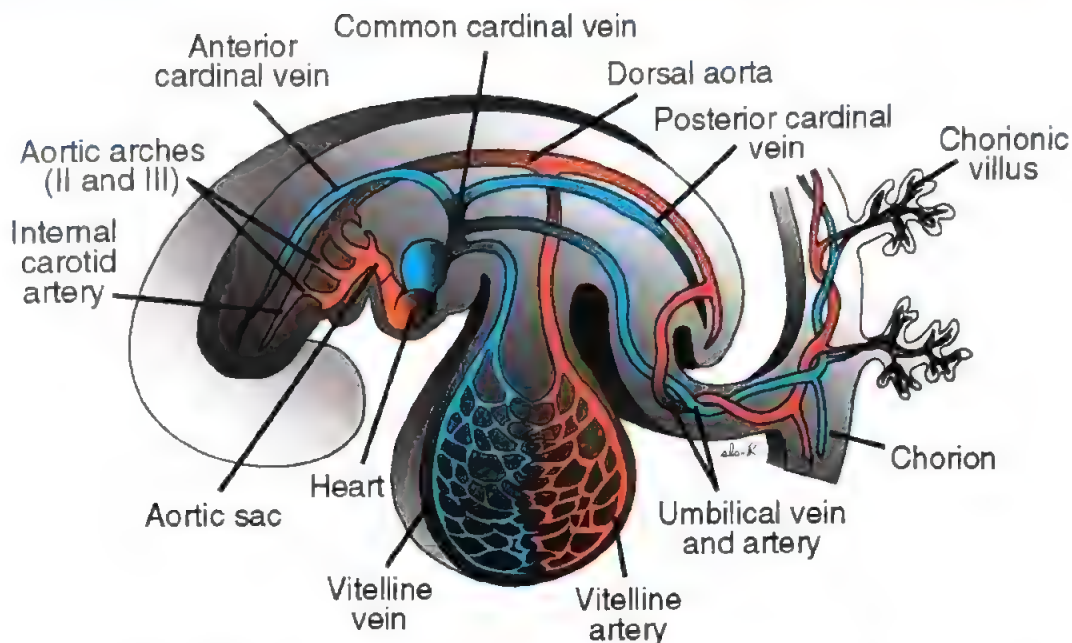
(VEGF) و سایر عوامل رشد صورت می‌گیرد (فصل ۶ را ببینید).

دستگاه شریانی

قوس‌های آئورتی

در زمان تشکیل قوس‌های حلقی در طی هفته‌های چهارم و پنجم تکوین، هر قوس، عصب کرانیال (مغزی) و شریان مخصوص به خود را دریافت می‌کند (فصل ۱۷ را ببینید). این شریان‌ها قوس‌های آئورتی (aortic arches) نامیده می‌شوند و از کیسه آئورتی (aortic sac) [یعنی دیستال‌ترین بخش تنه شریانی] منشأ می‌گیرند (شکل‌های ۹-۱۳ و ۳۸-۱۳).

تکوین عروق خونی با دو مکانیسم رخ می‌دهد: (۱) واسکولوژنزیس (vasculogenesis) که در این فرآیند عروق از به هم پیوستن آنژیوبلاست‌ها (angioblasts) ایجاد می‌شوند و (۲) آنژیوژنزیس (angiogenesis) که در آن عروق جدید از عروق از پیش موجود جوانه می‌زنند. عروق اصلی، یعنی آئورت پستی و وریدهای کاردینال با روش واسکولوژنزیس ساخته می‌شوند. آنژیوژنزیس مابقی دستگاه عروقی را می‌سازد. تشکیل الگوی کلی این دستگاه توسط عامل رشد اندوتلیال عروقی (vascular endothelial growth factor: EGF)



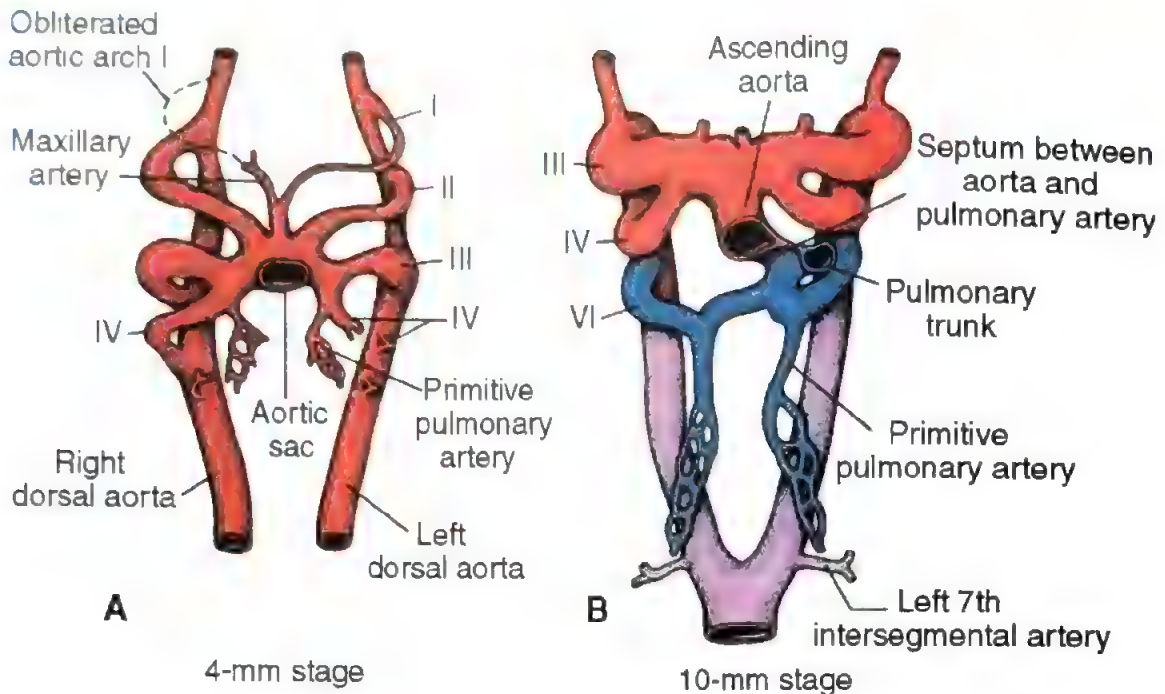
تسکل ۳۸-۱۳. شریان‌ها (قرمز) و وریدهای (آبی) داخل رویانی و خارج رویانی اصلی در رویان ۴ میلی‌متری (انتهای هفته چهارم). تنها عروق سمت چپ رویان نشان داده شده‌اند.

تعیین چپ - راست بودن نیز صورت می‌گیرد، *PITX2* (ژن اصلی برای سمت‌گزینی) که در کیسه آئورتی بیان می‌شود، SHF و مزدورم قوس، یک‌طرفه‌شدگی (سمت‌گزینی) را در طی ایجاد دوباره الگوی قوس آئورتی اولیه تنظیم می‌کنند.

تقسیم تنه شریانی به وسیله دیواره آئورتی - ریوی، مجرای خروجی قلب را به آئورت شکمی (ventral aorta) و تنه ریوی (pulmonary trunk) تقسیم می‌کند. سپس کیسه آئورتی شاخ‌های راست و چپ را تشکیل می‌دهد که متعاقباً از آنها به ترتیب شریان براکیوسفالیک (brachiocephalic artery) و قسمت پروگزیمال قوس آئورتی (aortic arch) منشأ می‌گیرد (شکل ۴۰B,C-۱۳).

در روز ۲۷، قسمت اعظم قوس آئورتی اول ناپدید می‌شود (شکل ۳۹-۱۳). ولی بخش کوچکی از آن باقی می‌ماند و شریان ماگزیلاری (maxillary artery) را می‌سازد. قوس آئورتی دوم نیز همانند قوس اول، به زودی ناپدید می‌شود. قسمت‌های باقی‌مانده این قوس، شریان‌های لامی (hyoid) و رکابی (stapedial) هستند. در این زمان، قوس سوم بزرگ است و قوس‌های چهارم و ششم در حال ساخته شدن هستند. حتی در حالتی که قوس ششم کامل نیست، شریان ریوی ابتدائی به صورت یک شاخه بزرگ وجود دارد (شکل ۳۹A-۱۳).

قوس‌های آئورتی در مزانشیم قوس‌های حلقی مدفون هستند و به آئورت‌های پشتی راست و چپ خاتمه می‌یابند (در ناحیه قوس‌ها، آئورت‌های پشتی به صورت زوج هستند اما در قسمت دمی‌تر این ناحیه، این آئورت‌ها با هم ادغام می‌شوند تا یک رگ واحد را بسازند). قوس‌های حلقی و عروق آن‌ها با یک ترتیب سری - دمی پدیدار می‌شوند، یعنی همه آن‌ها به طور همزمان وجود ندارند. کیسه آئورتی به هر قوس [حلقی] جدیدی که ساخته می‌شود، یک شاخه می‌دهد که در نتیجه آن پنج جفت شریان تشکیل می‌شود (کمان پنجم یا هرگز تشکیل نمی‌شود یا به صورت ناکامل تشکیل شده، سپس تحلیل می‌رود. پنج قوس به صورت قوس‌های I, II, III, IV و VI شماره‌گذاری می‌شوند [شکل‌های ۳۹-۱۳ و ۴۰A-۱۳]). با تکوین بیشتر، این الگوی شریانی تغییر می‌یابد و بعضی عروق به طور کامل تحلیل می‌روند. سلول‌های ستیغ عصبی در هر قوس حلقی در ایجاد پوشش‌های (عضلات صاف و بافت همبند) عروق قوس‌ها شرکت می‌کنند. این سلول‌ها الگوی تشکیل این عروق را نیز تنظیم می‌کنند. پیام‌ها از اندودرم و اکتودرم پوشاننده قوس‌های حلقی باعث فراهم آمدن پیام‌های برهمکنشی به سلول‌های ستیغ عصبی جهت تنظیم روند الگودهی و سازماندهی می‌شوند. برای مثال، پیام‌رسانی FGF8 در اکتودرم قوس برای تکوین قوس چهارم مهم است. از آنجایی که در الگودهی و سازماندهی،



شکل ۱۳-۳۹. A. قوس‌های آئورتی در انتهای هفته چهارم. قوس اول قبل از تشکیل قوس ششم از بین می‌رود (مسدود می‌شود). B. دستگاه قوس آئورتی در ابتدای هفته ششم. به دیواره آئورتی - ریوی و شریان‌های ریوی بزرگ دقت کنید.

و در سمت راست، پروگزیمال‌ترین قطعه شریان ساب‌کلاوین راست را می‌سازد. قسمت دیستال شریان ساب‌کلاوین راست توسط بخشی از آئورت پشتی راست و هفتمین شریان بین‌قطعه‌ای ایجاد می‌شود (شکل B ۱۳-۴۰).

قوس آئورتی پنجم یا هرگز تشکیل نمی‌شود یا به طور ناقص تشکیل شده و سپس تحلیل می‌رود.

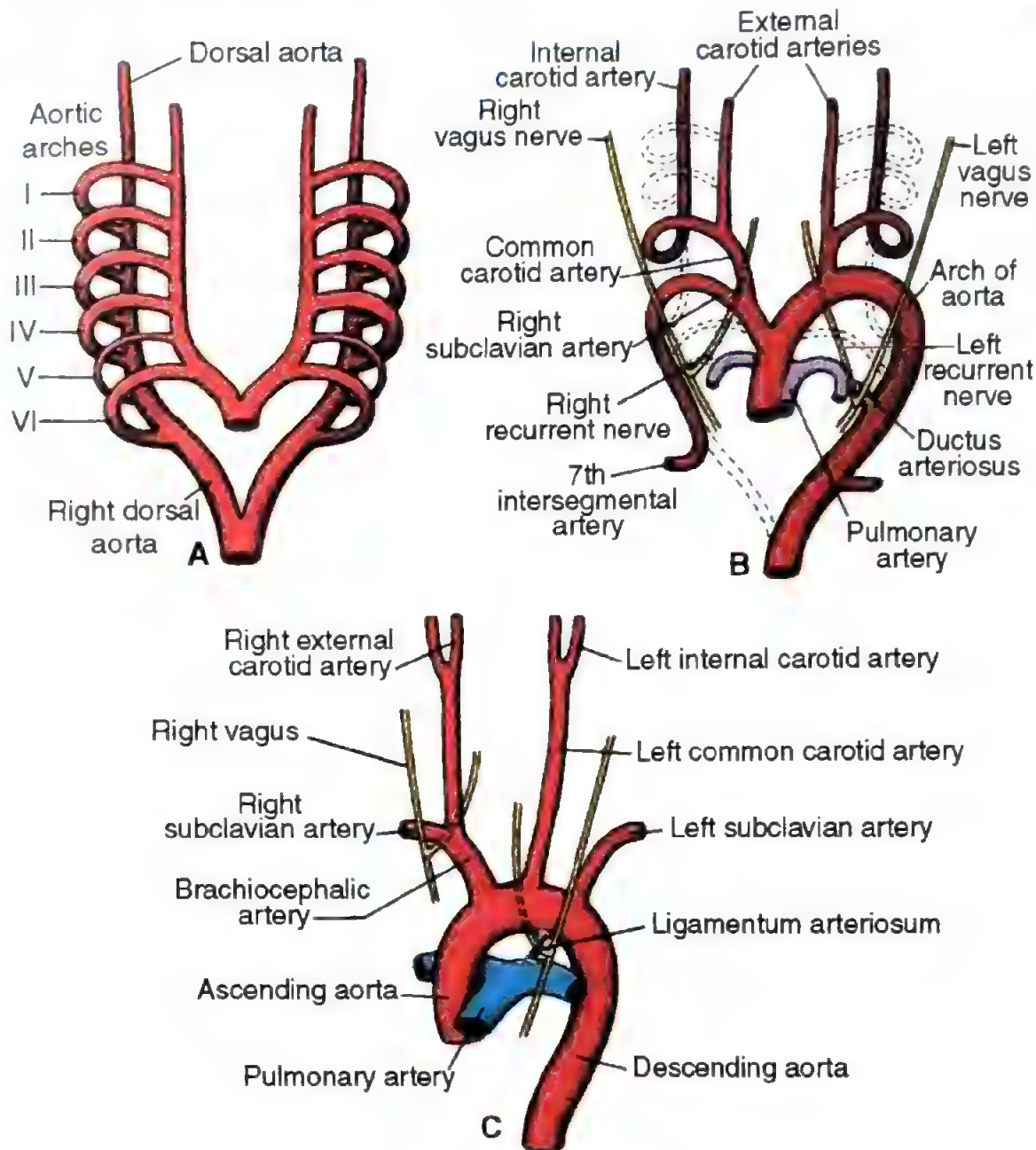
قوس آئورتی ششم که با نام **قوس ریوی (pulmonary arch)** هم شناخته می‌شود، شاخه مهمی می‌سازد که به سمت جوانه ریوی در حال تکوین رشد می‌کند (شکل B ۱۳-۴۰). در سمت راست، قسمت پروگزیمال این قوس به قطعه پروگزیمال شریان ریوی راست تبدیل می‌شود. بخش دیستال این قوس، ارتباط خود را با آئورت پشتی از دست داده و ناپدید می‌شود. در سمت چپ، قسمت دیستال قوس ششم در جریان زندگی داخل‌رحمی به صورت **مجرای شریانی (ductus arteriosus)** باقی می‌ماند. جدول ۲-۱۳، تغییرات و مشتقات دستگاه قوس‌های آئورتی را به طور خلاصه نشان می‌دهد.

به همراه تغییرات در دستگاه قوس‌های آئورتی، تغییرات دیگری نیز به وقوع می‌پیوندند: (۱) آئورت پشتی بین ورودی سومین و چهارمین قوس شریانی که **مجرای کاروتید (carotid duct)** نام دارد، مسدود می‌شود (شکل ۱۳-۴۱)؛

در رویان ۲۹ روزه، قوس‌های آئورتی اول و دوم ناپدید شده‌اند (شکل B ۱۳-۳۹). ولی قوس‌های سوم، چهارم و ششم بزرگ هستند. ناحیه مخروطی - تنه‌ای هم به نحوی تقسیم می‌شود که قوس‌های ششم در امتداد تنه ریوی قرار می‌گیرند. با تکوین بیشتر، دستگاه قوس آئورتی همان‌طور که در شکل A ۱۳-۴۰ دیده می‌شود، قرینگی اولیه خود را از دست داده و الگوی نهایی نشان داده شده در شکل B ۱۳-۴۰ را کسب می‌کند. این نوع توضیح می‌تواند چگونگی تبدیل دستگاه شریانی رویانی را به دستگاه شریانی بالغ روشن‌تر سازد. در این روند تغییرات زیر رخ می‌دهند:

قوس آئورتی سوم، شریان کاروتید مشترک (common carotid artery) و اولین بخش شریان کاروتید داخلی (**internal carotid artery**) را می‌سازد. مابقی شریان کاروتید داخلی به وسیله بخش سری آئورت پشتی ساخته می‌شود. **شریان کاروتید خارجی (external carotid artery)** جوانه‌ای از سومین قوس آئورتی است.

قوس آئورتی چهارم در هر دو طرف باقی می‌ماند، اما سرنوشت نهایی آن در سمت راست و چپ با هم متفاوت است. در سمت چپ، این کمان بخشی از قوس آئورت را در بین شریان کاروتید مشترک چپ و شریان ساب‌کلاوین چپ تشکیل می‌دهد.



شکل ۴۰-۱۳. قوس‌های آئورتی و آئورت‌های پشتی قبل از تبدیل شدن به الگوی نهایی عروقی. B. قوس‌های آئورتی و آئورت‌های پشتی پس از تغییر. خط‌چین‌ها: اجزاء مسدود شده. به بازماندن مجرای شریانی (PDA) و موقعیت هفتمین شریان بین قطعه‌ای در سمت چپ دقت کنید. C. شریان‌های بزرگ در فرد بالغ. فاصله بین محل مبدأ شریان کاروتید مشترک چپ و شریان ساب‌کلاوین چپ را در تصاویر B و C مقایسه کنید. پس از ناپدید شدن بخش دیستال ششمین قوس آئورتی (کمان پنجم هرگز به طور کامل شکل نمی‌گیرد)، عصب خنجره‌ای راجعه سمت راست، شریان ساب‌کلاوین راست را دور می‌زند. در سمت چپ، عصب در محل خود باقی می‌ماند و رباط شریانی را دور می‌زند.

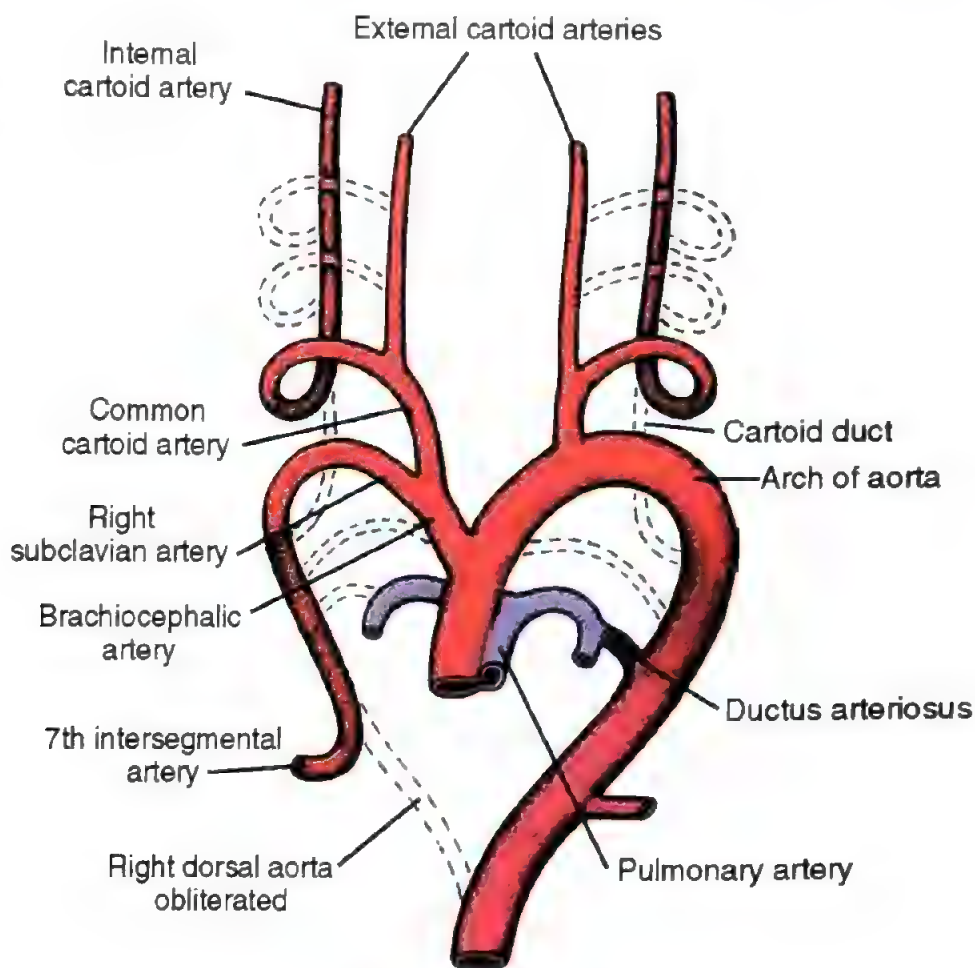
توجهی طولی می‌شوند (شکل C ۴۰-۱۳). نتیجه دیگر این جابه‌جایی دمی این است که منشأ شریان ساب‌کلاوین چپ که در دیستال در جوانه بازویی (arm bud) تثبیت شده است، از آئورت در سطح هفتمین شریان بین قطعه‌ای (شکل B ۴۰-۱۳) به نقطه‌ای بالاتر، تا جایی که به منشأ شریان کاروتید مشترک

(۲) آئورت پشتی راست بین منشأ هفتمین شریان بین قطعه‌ای و محل اتصال با آئورت پشتی چپ ناپدید می‌شود (شکل ۴۱-۱۳)؛ (۳) چین‌خوردگی سری (cephalic folding)، رشد مغز قدامی و طولی شدن گردن، قلب را به درون حفره قفسه سینه می‌راند. بدین ترتیب، شریان‌های کاروتید و براکیوسفالیک به طور قابل

قوس	مشتقات شریانی
۱	شریان های ماگزیلاری
۲	شریان های لامی و رکابی
۳	شریان کاروتید مشترک و قسمت اول شریان کاروتید داخلی ^a
۴: سمت چپ	قوس آئورت از شریان کاروتید مشترک چپ تا شریان ساب کلاوین چپ
سمت راست	شریان ساب کلاوین راست (قسمت پروگزیمال) ^c
۶: سمت چپ	شریان ریوی چپ و مجرای شریانی
سمت راست	شریان ریوی راست

- a. باقی مانده شریان های کاروتید داخلی از آئورت پشتی مشتق می شوند؛ شریان های کاروتید خارجی از سومین کمان آئورتی جوانه می زنند.
- b. بخش پروگزیمال قوس آئورت از شاخ چپ کیسه آئورتی مشتق می شود؛ شاخ راست این کیسه شریان براکیوسفالیک را می سازد.
- c. بخش دیستال شریان ساب کلاوین راست و همچنین شریان ساب کلاوین چپ، از هفتمین شریان بین قطعه ای سمت خود منشأ می گیرند.

شکل ۴۱-۱۳. تغییرات دستگاه قوس
آئورتی اصلی.



هم متفاوت می شود. در ابتدا این اعصاب که شاخه های عصب واگ هستند، قوس های حلقی ششم را عصب دهی می کنند. با نزول قلب، این اعصاب به دور قوس های آئورتی ششم قلاب شده و مجدداً به سمت حنجره صعود می کنند. این روند مسیر

چپ نزدیک شود، جابه جا می گردد (شکل ۴۰C-۱۳)؛ (۴) با توجه به جابجایی دمی قلب و ناپدید شدن بخش های متفاوت قوس های آئورتی، مسیر اعصاب حنجره ای راجعه (recurrent laryngeal nerves) در سمت راست و چپ با

(superior mesenteric) تبدیل می شوند. شریان مزانتريک تحتانی از شریان های نافی (umbilical arteries) مشتق می شوند. این سه شریان به ترتیب به پیشین روده، میان روده و پسین روده خون رسانی می کنند.

شریان های نافی (umbilical arteries) که در ابتدا شاخه های زوج شکمی آئورت پشتی هستند، در ارتباط نزدیک با آلتوتوئیس، به سمت جفت (placenta) می روند (شکل ۳۸-۱۳). در طی هفته چهارم، هر شریان یک ارتباط ثانویه به نام شریان ایلایک مشترک (common iliac artery)، با شاخه پشتی آئورت پیدا می کند و منشأ اولیه خود را از دست می دهد. پس از تولد، بخش های پروگزیمال شریان های نافی به صورت شریان های ایلایک داخلی (internal iliac) و مثانه ای فوقانی (superior vesical) باقی می ماند و قسمت های دیستال آنها، مسدود شده و رباط های نافی داخلی (medial umbilical ligaments) را می سازند.

راجع به این اعصاب را توجه می کند. در سمت راست، هنگامی که قسمت دیستال ششمین قوس آئورتی و پنجمین قوس آئورتی ناپدید می شود، عصب حنجره ای راجعه بالا رفته و به دور شریان ساب کلاوین راست قلاب می زند. عصب در سمت چپ به سطح بالاتر نمی رود، زیرا قسمت دیستال ششمین کمان آئورتی به صورت مجرای شریانی که پس از تولد به رباط شریانی (ligamentum arteriosum) تبدیل خواهد شد، باقی می ماند (شکل ۴۰-۱۳).

شریان زرده ای و نافی

شریان های زرده ای (vitelline arteries) در ابتدا تعدادی عروق زوج خونرسانی کننده به کیسه زرده هستند (شکل ۳۸-۱۳) ولی به تدریج ادغام شده و شریان هایی را در مزانتريک پشتی لوله گوارش می سازند. در بزرگسالان، این شریان ها به شریان های سلیاک (celiac) و مزانتريک فوقانی

نکات بالینی

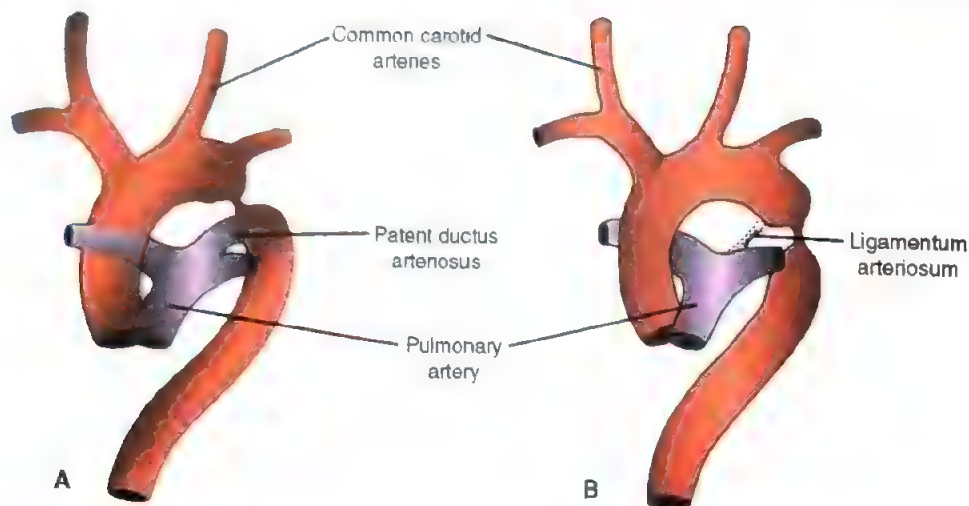
نقایص دستگاه شریانی

در شرایط طبیعی، اندکی پس از تولد مجرای شریانی در اثر انقباض دیواره عضلانی آن، به طور عملکردی بسته شده و رباط شریانی را ایجاد می کند. بسته شدن آناتومیک آن در اثر تکثیر اینتیمای (لایه داخلی)، ۱ تا ۳ ماه طول می کشد. باز باقی ماندن مجرای شریانی (patent ductus arteriosus: PDA)، یکی از شایع ترین ناهنجاری های عروق بزرگ است (۸ مورد در هر ۱۰ هزار تولد)، که به ویژه در نوزادان زودرس اتفاق می افتد، به طوری که این ناهنجاری ممکن است به صورت منفرد یا همراه با نقایص قلبی دیگر دیده شود (شکل های ۳۴۸-۱۳ و ۳۶-۱۳). به ویژه، نقایصی که منجر به تفاوت های عمده بین فشار ریوی و آئورتیک می شود، ممکن است باعث افزایش جریان خون از این مجرا شده و از بسته شدن طبیعی آن جلوگیری کنند.

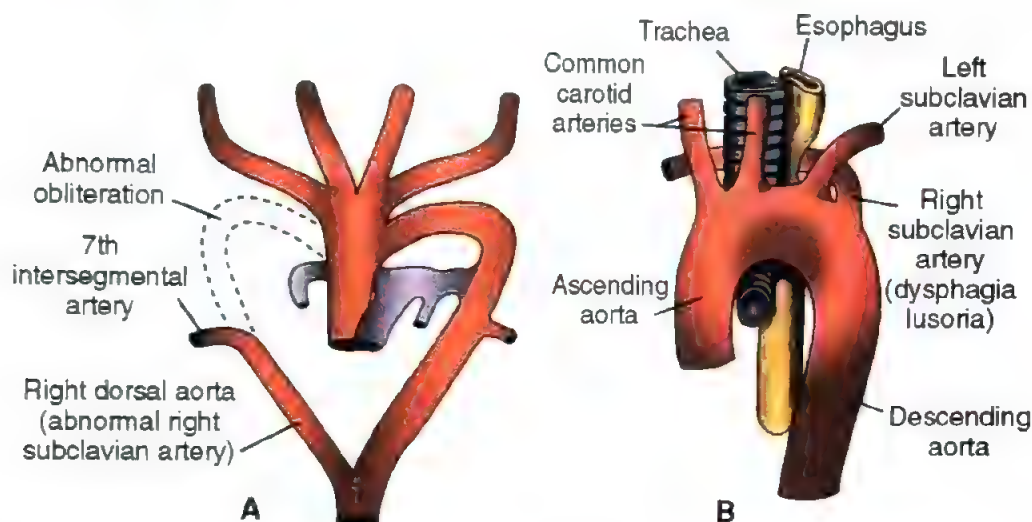
در تنگی (coarctation) آئورت (شکل ۴۲۸، B-۱۳) که در ۳/۲ مورد از هر ۱۰،۰۰۰ تولد رخ می دهد، لومن آئورت در پایین محل منشأ شریان ساب کلاوین چپ به طور قابل توجهی تنگ می شود. از آنجایی که ممکن است تنگی در بالا یا پایین ورودی مجرای شریانی رخ دهد، دو نوع تنگی به صورت پیش مجرای (preductal) و پس مجرای

(postductal) وجود دارد. علت تنگی آئورت در ابتدا اختلالی در مدیای (لایه میانی) آئورت است که متعاقب آن، تکثیر در اینتیمای روی می دهد. در نوع پیش مجرای، مجرای شریانی باز باقی می ماند در حالی که در نوع پس مجرای که شایع تر است، مجرای شریانی معمولاً بسته می شود. در کوآرکتاسیون پس مجرای، گردش خون جانبی (کولترال) بین قسمت های پروگزیمال و دیستال آئورت از طریق شریان های بزرگ بین دنده ای و سینه ای داخلی برقرار می شود. با این روش، خون به قسمت های پایین تر بدن می رسد. نشانه های بالینی کلاسیک در این شرایط عبارتند از: فشارخون بالا در بازوی راست همراه با کاهش فشار خون در ساق ها.

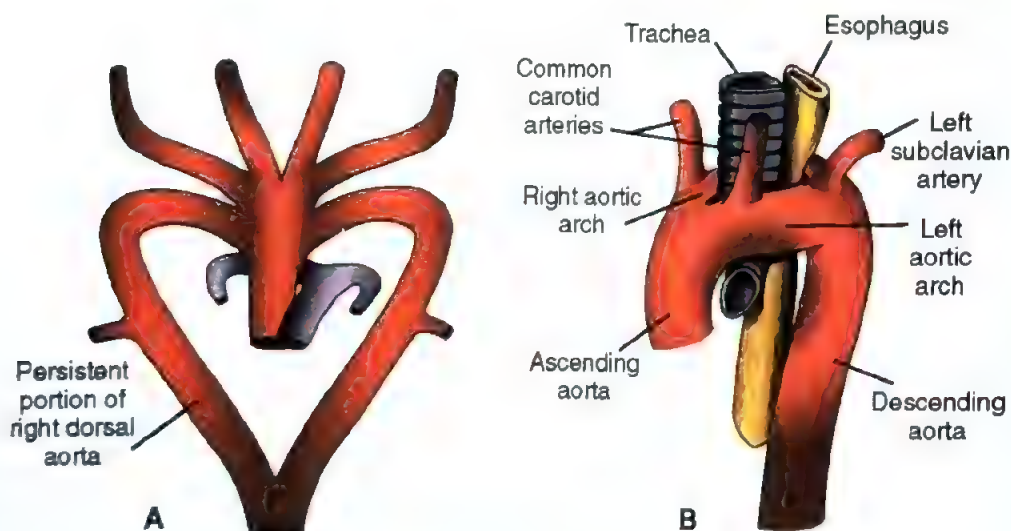
منشأ غیرطبیعی شریان ساب کلاوین راست (شکل ۴۲۸، B-۱۳) هنگامی رخ می دهد که این شریان توسط بخش دیستال آئورت پشتی راست و هفتمین شریان بین قطعه ای تشکیل شود. در این حالت چهارمین قوس آئورتی راست و قسمت پروگزیمال آئورت پشتی راست مسدود می شوند. با کوتاه شدن آئورت بین شریان های کاروتید مشترک چپ و ساب کلاوین چپ، منشأ شریان ساب کلاوین راست غیرطبیعی، در نهایت بلافاصله در زیر منشأ شریان



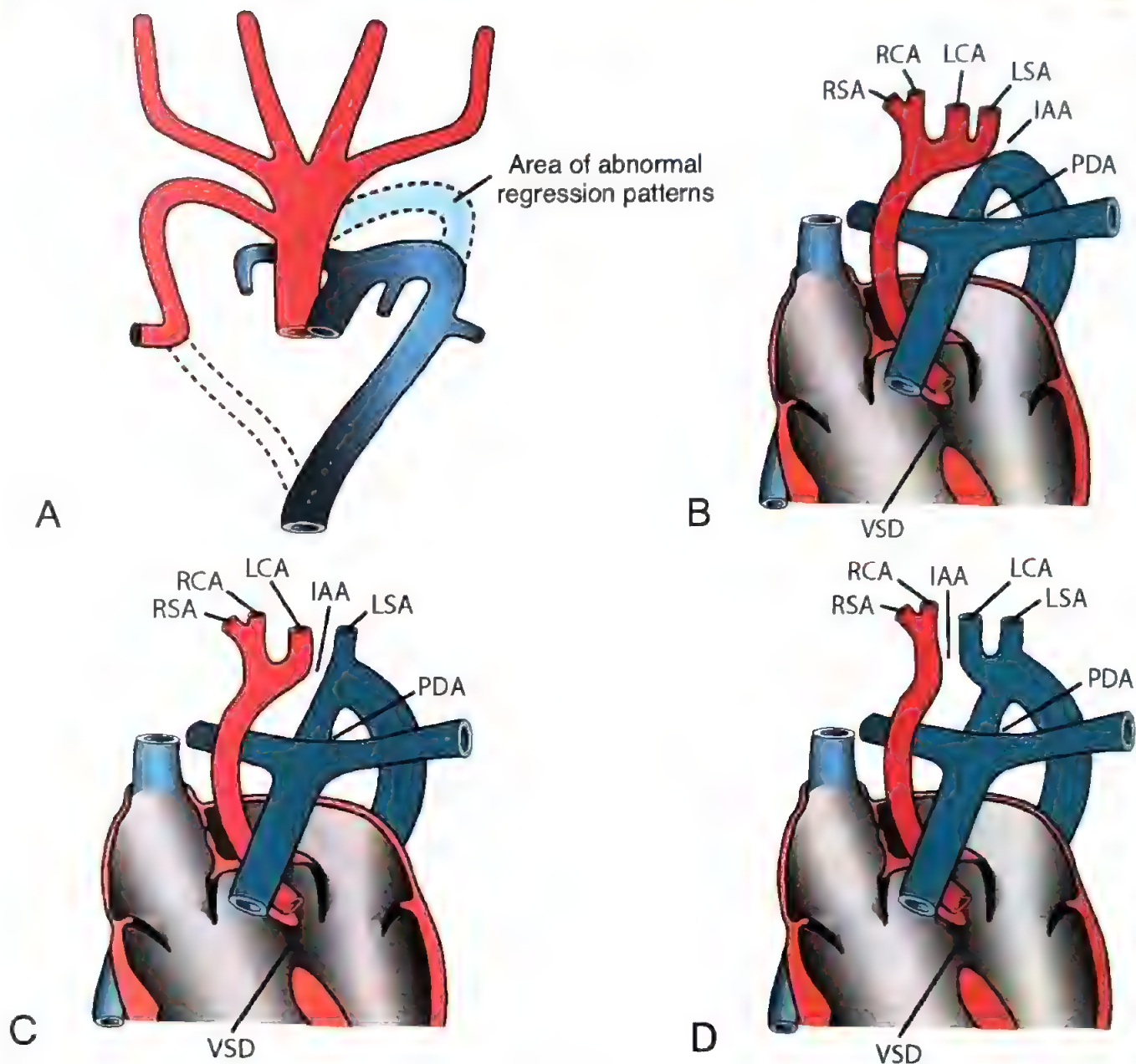
شکل ۴۲-۱۳ کوآرکتاسیون (تنگی) آئورت. ۱. نوع پیش مجرای. B. نوع پس مجرای. بخش تحتانی بدن توسط شریان‌های بین‌دنده‌ای و سینه‌ای داخلی بزرگ و هایپرتروفی شده، خون‌رسانی می‌شود.



شکل ۴۳-۱۳ منشأ غیرطبیعی شریان ساب‌کلاوین راست. ۱. بسته شدن چهارمین قوس آئورتی راست و بخش پروگزیمال آئورت پشتی راست همراه با باقی‌ماندن بخش دیستال آئورت پشتی راست. B. شریان ساب‌کلاوین راست غیرطبیعی از خط وسط و از پشت مری عبور می‌کند و ممکن است آن را تحت فشار قرار دهد.



شکل ۴۴-۱۳ قوس آئورت دوگانه. A. باقی‌ماندن بخش دیستال آئورت پشتی راست. B. قوس آئورت دوگانه یک حلقه عروقی اطراف نای و مری تشکیل می‌دهد.



شکل ۴۵-۱۳. A. الگوهای پسرقت غیرطبیعی قوس آئورتی چهارم در سمت چپ منجر به سه نوع قوس آئورتی منقطع (IAA) می‌شود. این قطع‌شدن‌ها نشان‌دهنده شکل نهایی کوآرکتاسیون (تنگی) آئورت است، به طوری که در محل نقص، رگ به جای تنگ شدن به دو قسمت تقسیم می‌شود. B. قوس آئورت منقطع نوع A (۳۰ تا ۴۰ درصد موارد). C. قوس آئورت منقطع نوع B (۴۰ تا ۵۰ درصد موارد). D. قوس آئورت منقطع نوع C (۴ درصد موارد). به نقص باز باقی ماندن مجرای شریانی (PDA) که باعث می‌شود جریان خون به آئورت نزولی و قسمت‌های تحتانی بدن برسد، دقت کنید. یک نقص دیواره بطنی (VSD) نیز دیده می‌شود، زیرا دیواره مخروطی - تنه‌ای مسئول دیواره‌بندی راه خروجی، امتداد نیافته و در محل مجرای دهلیزی - بطنی با بالشتک اندوکاردی شکمی ادغام نمی‌گردد (شکل ۲۷-۱۳ را ببینید). نوع B نقص IAA اغلب در کودکان مبتلا به سندرم دی‌جورج (بخشی از مجموعه سندرم حذف 22q11) دیده می‌شود. RSA: شریان ساب‌کلاوین راست؛ RCA: شریان کاروتید مشترک راست؛ LCA: شریان کاروتید مشترک چپ؛ LSA: شریان ساب‌کلاوین چپ.

در این حالت نای و مری تحت فشار قرار نمی‌گیرند، بنابراین مشکلی در تنفس و بلع دیده نمی‌شود.
در قوس آئورت دوگانه (double aortic arch)، آئورت

ساب‌کلاوین چپ قرار می‌گیرد. از آنجایی که منشأ این شریان از آئورت پشتی راست است، باید از خط وسط و از پشت مری عبور کند تا به بازوی راست برسد. از آنجایی که

قوس‌های آئورتی چهارم راست و چپ اتفاق می‌افتد (شکل ۴۵A-۱۳). نتیجه این حالت منقطع شدن بین قوس آئورت و آئورت نزولی است که بسته به اینکه نقص در کجای رخ می‌دهد، سه نوع حالت وجود دارد: نوع A (۳۰ تا ۴۰ درصد موارد) بین شریان ساب‌کلاوین چپ و آئورت نزولی (شکل ۴۵B-۱۳)؛ نوع B (۵۰ تا ۶۰ درصد موارد) بین شریان کاروتید مشترک چپ و شریان ساب‌کلاوین چپ (شکل ۴۵C-۱۳)؛ نوع C (۴ درصد موارد) بین شریان‌های کاروتید مشترک راست و چپ (شکل ۴۵D-۱۳). این نقص همراه با VSD و PDA است که اجازه می‌دهد خون به بخش تحتانی بدن برسد. هر چند که قوس آئورت منقطع خیلی نادر است ولی در ۵۰ درصد کودکان مبتلا به سندرم دی‌جورج (بخشی از مجموعه سندرم حذف 22q11) دیده می‌شود (فصل ۱۷ را ببینید).

پشتی راست بین منشأ هفتمین شریان بین قطعه‌ای و محل اتصال به آئورت پشتی چپ باقی می‌ماند (شکل ۴۴-۱۳). یک **حلقه عروقی** (vascular ring) نای و مری را احاطه می‌کند و معمولاً آنها را تحت فشار قرار داده و باعث ایجاد مشکلاتی در تنفس و بلع می‌شود.

در **قوس آئورت راست** (right aortic arch)، چهارمین قوس چپ و آئورت پشتی چپ مسدود شده و به وسیله عروق متناظر در سمت راست جایگزین می‌شوند. گاهی اوقات که رباط شریانی در سمت چپ قرار گرفته و از پشت مری عبور می‌کند، باعث ایجاد مشکلاتی در عمل بلع می‌گردد.

قوس آئورت منقطع (interrupted aortic arch: IAA) یک نقص بسیار نادر است (۳ مورد در هر ۱ میلیون تولد زنده) که به دلیل الگوهای از بین رفتن غیرطبیعی در

اکسیژن‌دار را به سمت رویان می‌برند و (۳) **وریدهای کاردینال** (cardinal veins) که خون بدن رویان حقیقی را تخلیه می‌کنند (شکل ۴۶-۱۳).

وریدهای زرده‌ای

وریدهای زرده‌ای قبل از ورود به سینوس وریدی، شبکه‌ای را در اطراف دوازدهه (دئودنوم) به وجود آورده و از دیواره عرضی عبور می‌کنند. رشد طناب‌های کبدی به داخل دیواره عرضی، مسیر وریدهای زرده‌ای را قطع می‌کند، به طوری که یک شبکه عروقی گسترده به نام **سینوزوئیدهای کبدی** (hepatic sinusoids) تشکیل می‌شود (شکل ۴۷-۱۳).

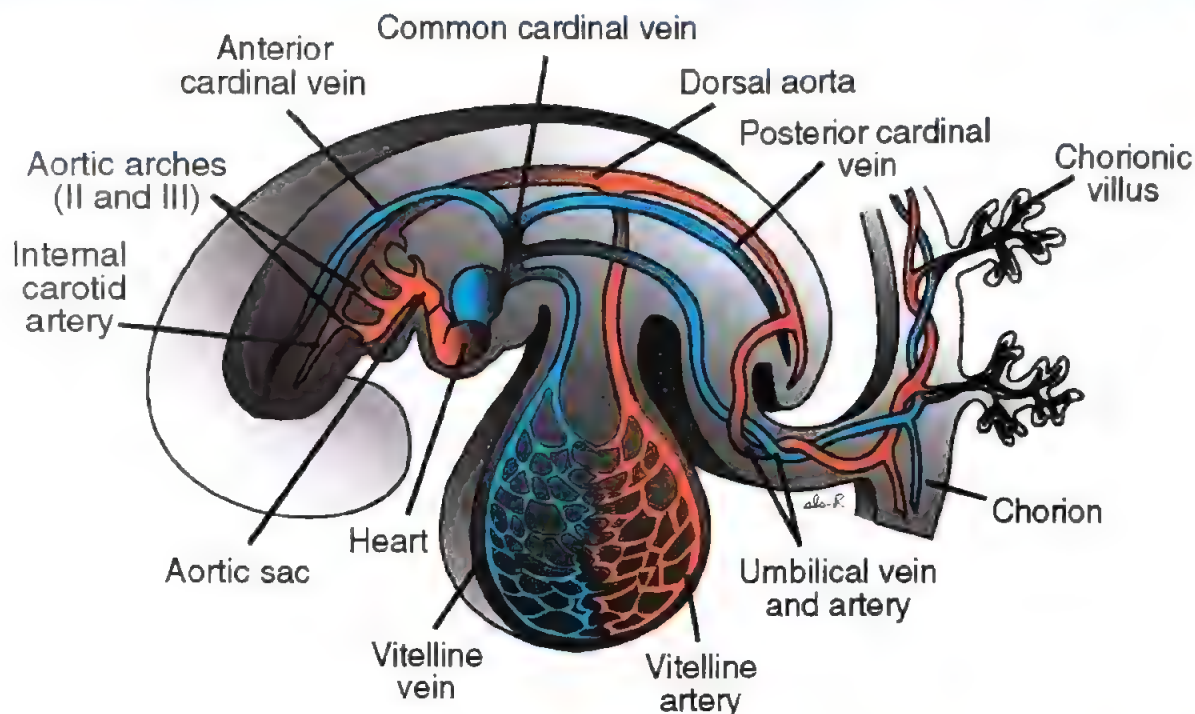
با کوچک شدن شاخ سینوسی چپ، خون از سمت چپ کبد به سمت راست مجدداً مجرا دار شده و منجر به بزرگی ورید زرده‌ای راست و به وجود آمدن مجرای کبدی - قلبی راست (right hepatocardiac channel) می‌شود. در نهایت، مجرای کبدی - قلبی راست، **بخش کبدی - قلبی** (hepatocardiac portion) **ورید اجوف تحتانی** (inferior vena cava) را تشکیل می‌دهد. قسمت پروگزیمال ورید زرده‌ای چپ ناپدید می‌شود (شکل ۴۸A,B-۱۳). شبکه آناستوموزی اطراف دئودنوم به یک رگ واحد به نام **ورید باب** (portal vein) تبدیل می‌شود (شکل ۴۸B-۱۳). **ورید**

شریان‌های کرونری

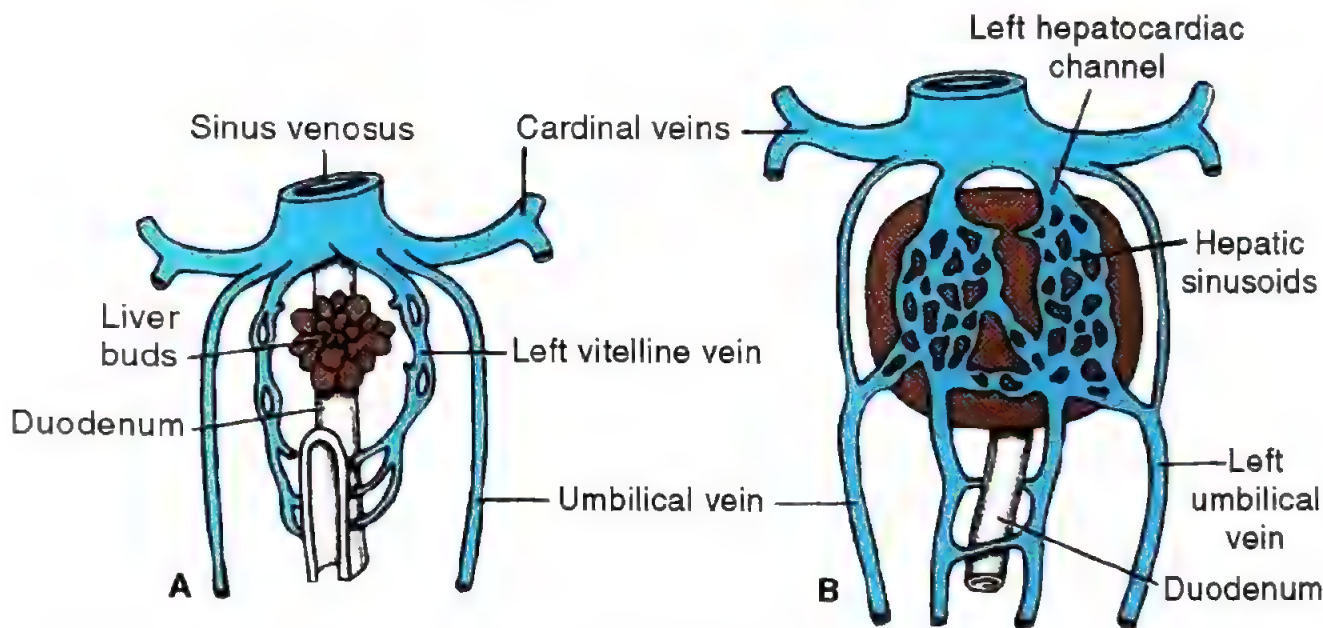
شریان‌های کرونری (coronary arteries) از اپی‌کارد مشتق می‌شوند. اپی‌کارد نیز از **ارگان پروابی کاردیال** قرار گرفته در بخش دمی مزوکارد پشتی (مشتق شده از SHF) تمایز می‌یابد. بعضی از سلول‌های اپی‌کارد تحت القاء میوکارد زیرین، از حالت اپی‌تلیومی به مزانشیمی تبدیل می‌شوند. سپس سلول‌های مزانشیمی تازه تشکیل شده در تشکیل سلول‌های اندوتلیومی و عضلانی صاف شریان‌های کرونری شرکت می‌کنند. سلول‌های ستیغ عصبی نیز در ساخت سلول‌های عضلانی صاف قطعات پروگزیمال این شریان‌ها شرکت می‌کنند و ممکن است اتصال شریان‌های کرونری به آئورت را هدایت کنند. این اتصال با رشد درونی (ingrowth) سلول‌های اندوتلیوم شریانی از شریان‌ها به درون آئورت صورت می‌گیرد. با این روش در حقیقت شریان‌های کرونری به آئورت **هجوم** می‌برند.

دستگاه وریدی

در هفته پنجم، سه جفت ورید عمده را می‌توان تشخیص داد: (۱) **وریدهای زرده‌ای** (vitelline veins) یا **وریدهای امفالومزانتریک** (omphalomesenteric veins) که خون را از کیسه زرده به سینوس وریدی می‌برند، (۲) **وریدهای نافی** (umbilical veins) که از پرزهای جفتی منشأ می‌گیرند و خون



شکل ۴۶-۱۳. اجزاء اصلی دستگاه شریانی و وریدی در رویان ۴ میلی‌متری (انتهای هفته چهارم).



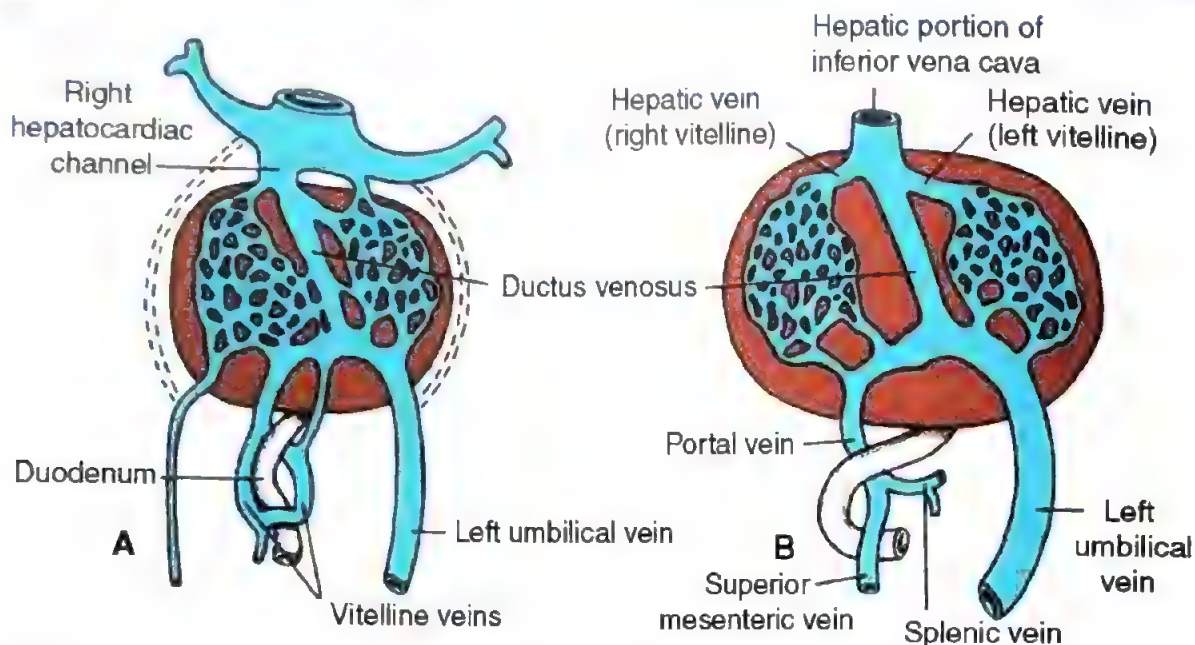
شکل ۴۷-۱۳. تکوین وریدهای زردهای و نافی در طی هفته‌های چهارم (۱) و پنجم (B). به شبکه دور دئودنوم، تشکیل سینوزوئیدهای کبدی و شروع شنت چپ به راست بین وریدهای زردهای دقت کنید.

به سینوزوئیدهای کبدی وصل می‌شوند (شکل ۴۷A,B-۱۳). در مراحل بعد، قسمت پروگزیمال هر دو ورید نافی و مابقی ورید نافی راست ناپدید می‌شود، به نحوی که ورید نافی چپ تنها وریدی است که خون را از جفت به کبد منتقل می‌کند (شکل ۴۸-۱۳). با افزایش گردش خون جفتی، ارتباط مستقیمی بین ورید نافی چپ و مجرای کبدی - قلبی راست تحت عنوان

مزانتریک فوقانی که خون قوس رودهای اولیه را تخلیه می‌کند، از ورید زردهای راست منشأ می‌گیرد. بخش دیستال ورید زردهای چپ نیز ناپدید می‌شود (شکل ۴۸A,B-۱۳).

وریدهای نافی

در ابتدا وریدهای نافی از هر دو طرف کبد عبور می‌کنند، اما بعداً



شکل ۴۸-۱۳. تکوین وریدهای زردهای و نافی در ماه‌های دوم (۱) و سوم (B). به تشکیل مجرای وریدی، ورید باب و بخش کبدی ورید اجوف تحتانی توجه کنید. وریدهای طحالی و مزانتریک فوقانی به ورید باب تخلیه می‌شوند.

دیواره بدن را از طریق وریدهای بین‌دنده‌ای تخلیه می‌کنند و وظایف وریدهای کاردینال خلفی را بر عهده می‌گیرند (شکل ۴۹-۱۳).

مشخصه تشکیل دستگاه وریدهای اجوف ظهور آناستوموزهایی بین سمت چپ و راست است به نحوی که خون از چپ به راست جریان می‌یابد.

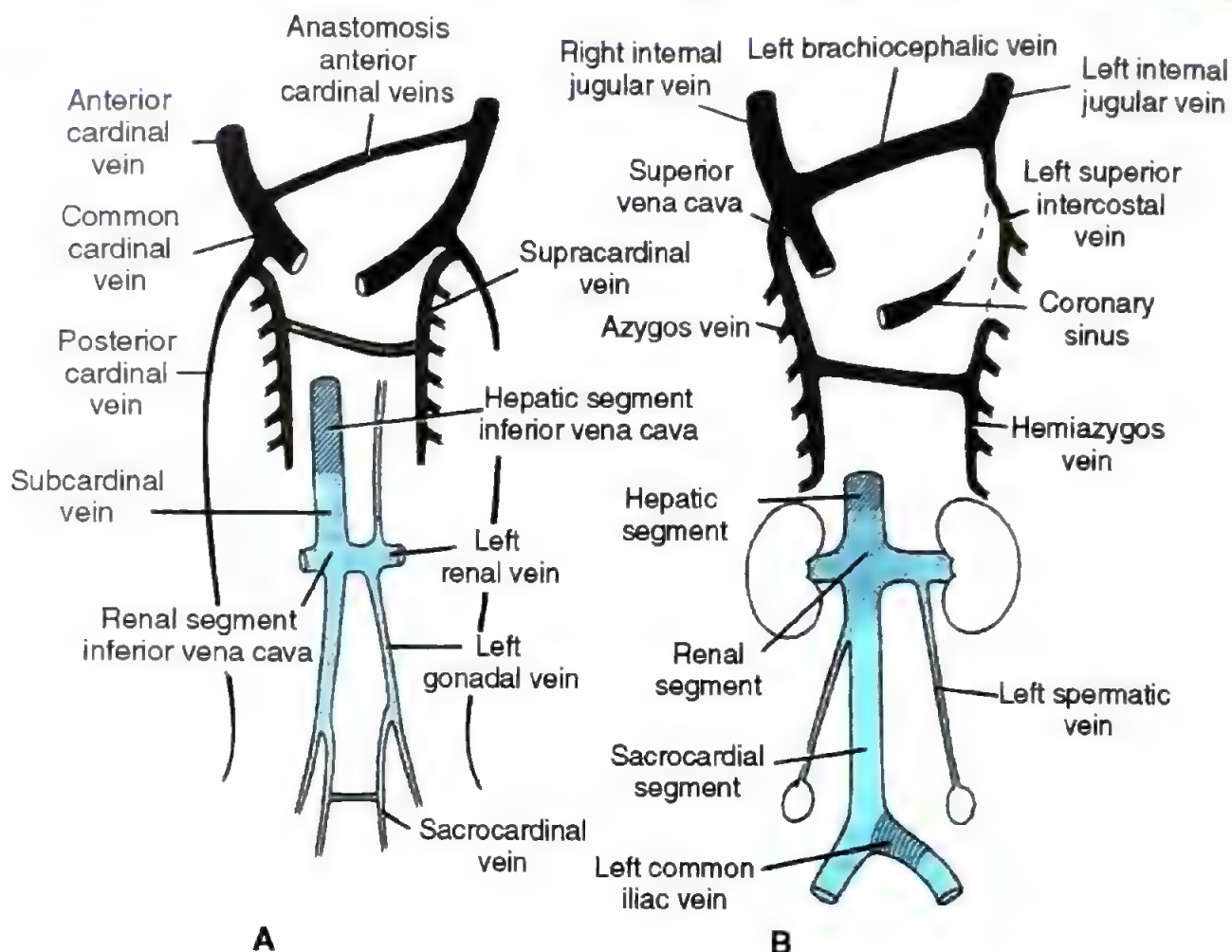
آناستوموز بین وریدهای کاردینال قدامی به ورید براکیوسفالیک چپ تبدیل می‌شود (شکل ۴۹A,B-۱۳). قسمت عمده خون از سمت چپ سر و اندام فوقانی چپ به سمت راست هدایت می‌شود. بخش انتهایی ورید کاردینال خلفی چپ که وارد ورید براکیوسفالیک چپ می‌شود به صورت یک رگ کوچک به نام **ورید بین‌دنده‌ای فوقانی چپ (left superior intercostal vein)** باقی می‌ماند (شکل ۴۹B-۱۳). این رگ خون را از دومین و سومین فضای بین‌دنده‌ای دریافت می‌کند. **ورید اجوف فوقانی (superior vena cava)** از ورید کاردینال مشترک راست و بخش پروگزیمال ورید کاردینال قدامی راست تشکیل می‌شود. وریدهای کاردینال قدامی بخش اعظم تخلیه وریدی سر را در هفته چهارم تکوین بر عهده دارند و در نهایت **وریدهای جوگولار داخلی (internal jugular veins)** را تشکیل می‌دهند (شکل ۴۹-۱۳). **وریدهای جوگولار خارجی (external jugular veins)** از شبکه

مجرای وریدی (ductus venosus) شکل می‌گیرد (شکل ۴۸A,B-۱۳). این رگ شبکه سینوزویدی کبد را میانبر می‌زند. پس از تولد، ورید نافی چپ و مجرای وریدی مسدود شده و به ترتیب **رباط گرد کبدی (ligamentum teres hepatis)** و **رباط وریدی (ligamentum venosum)** را می‌سازند.

وریدهای کاردینال

در ابتدا وریدهای کاردینال دستگاه اصلی تخلیه وریدی رویان را تشکیل می‌دهند. این دستگاه شامل **وریدهای کاردینال قدامی** برای تخلیه قسمت سری رویان و **وریدهای کاردینال خلفی** برای تخلیه مابقی بدن رویان است. وریدهای کاردینال قدامی و خلفی قبل از ورود به شاخ سینوسی به هم پیوسته و **وریدهای کاردینال مشترک کوتاه** را تشکیل می‌دهند. در طی هفته چهارم، وریدهای کاردینال یک دستگاه وریدی متقارن می‌سازند (شکل ۴۶-۱۳).

در طی هفته‌های پنجم تا هفتم، چند ورید دیگر نیز تشکیل می‌شوند: (۱) **وریدهای ساب‌کاردینال (subcardinal veins)** که عمدتاً خون وریدی کلیه‌ها را تخلیه می‌کنند، (۲) **وریدهای ساکروکاردینال (sacrocardinal veins)** که خون وریدی اندام‌های تحتانی را تخلیه می‌کنند و (۳) **وریدهای سوپراکاردینال (supracardinal veins)** که خون وریدی



شکل ۲۹-۱۳. تشکیل ورید اجوف تحتانی، ورید آزیگوس و ورید اجوف فوقانی. A. هفته هفتم. آناستوموز بین ساب‌کاردینال‌ها، سوپراکاردینال‌ها، ساکروکاردینال‌ها و کاردینال‌های قدامی برقرار است. B. دستگاه وریدی در زمان تولد که سه قسمت ورید اجوف تحتانی را نشان می‌دهد.

وردهای راست به وجود می‌آید) وصل می‌گردد، ورید اجوف تحتانی کامل می‌شود. ورید اجوف تحتانی کامل شامل قطعات کبدی، کلیوی و ساکروکاردینال است.

با مسدود شدن بخش عمده وریدهای کاردینال خلفی، وریدهای سوپراکاردینال نقش مهم‌تری در تخلیه خون وریدی دیواره بدن بر عهده می‌گیرند. وریدهای بین‌دنده‌ای چهارم تا یازدهم سمت راست به ورید سوپراکاردینال راست که همراه با بخشی از ورید کاردینال خلفی، **ورید آزیگوس (azygos vein)** را تشکیل می‌دهد، تخلیه می‌شوند (شکل ۲۹-۱۳). در سمت چپ، وریدهای بین دنده‌ای چهارم تا هفتم به ورید سوپراکاردینال چپ وارد شده و ورید سوپراکاردینال چپ که از این پس **ورید همی آزیگوس (hemiazygous vein)** نامیده می‌شود، به ورید آزیگوس تخلیه می‌شود (شکل ۲۹B-۱۳).

وریدی صورت مشتق شده و خون وریدی صورت و طرفین سر را به وریدهای ساب‌کلاوین تخلیه می‌کند.

آناستوموز بین وریدهای ساب‌کاردینال، ورید کلیوی چپ (left renal vein) را می‌سازد. با برقرار شدن این ارتباط، ورید ساب‌کاردینال چپ ناپدید می‌شود و تنها بخش دیستال آن به صورت **ورید گنادال چپ (left gonadal vein)** باقی می‌ماند. بدین ترتیب، ورید ساب‌کاردینال راست به مجرای تخلیه کننده اصلی تبدیل شده و **قطعه کلیوی ورید اجوف تحتانی** را می‌سازد (شکل ۲۹B-۱۳).

آناستوموز بین وریدهای ساکروکاردینال، ورید ایلیاک مشترک چپ (left common iliac vein) را می‌سازد (شکل ۲۹B-۱۳). ورید ساکروکاردینال راست به **قطعه ساکروکاردینال ورید اجوف تحتانی** تبدیل می‌شود. هنگامی که **قطعه کلیوی ورید اجوف تحتانی** به **قطعه کبدی** (که از ورید

نکات بالینی

نقایص دستگاه وریدی

پیچیده بودن تکوین وریدهای اجوف دلیلی بر شایع بودن انحرافات از الگوی طبیعی تشکیل آنها است. همچنین از آنجایی که الگوی اصلی بازگشت وریدی دوطرفه، تکوین می‌یابد، انتقال به سمت راست، می‌تواند دلیل وجود معمول ناهنجاری‌های وریدهای اجوف در افراد دارای نقایص یک‌طرفه شدگی (سمت‌گزینی) باشد.

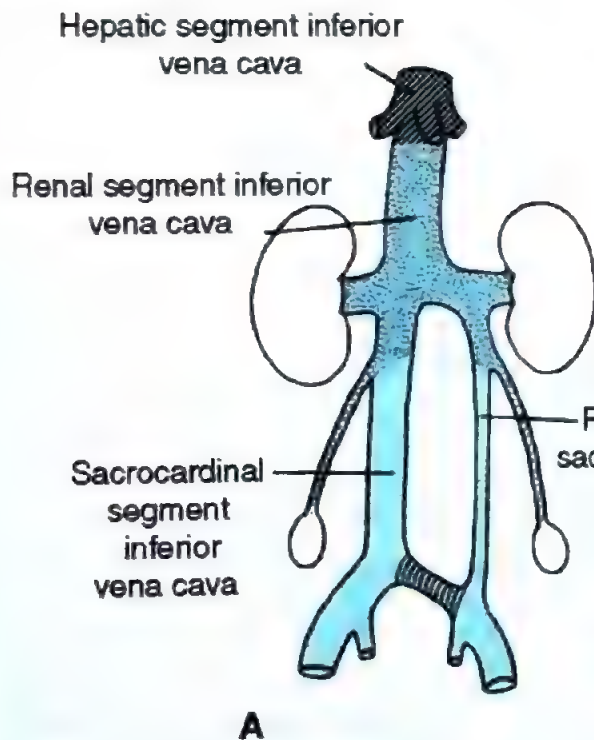
ورید اجوف تحتانی دوگانه (double inferior vena cava) در صورتی ایجاد می‌شود که ورید ساکروکاردینال چپ ارتباط خود را با ورید ساب‌کاردینال چپ از دست ندهد (شکل ۵۰۸-۱۳). ورید ایلیاک مشترک چپ ممکن است وجود داشته باشد یا نداشته باشد، اما ورید گنادال چپ همانند شرایط طبیعی باقی می‌ماند.

فقدان ورید اجوف تحتانی هنگامی اتفاق می‌افتد که ورید ساب‌کاردینال راست نتواند با کبد ارتباط برقرار کند و خون خود را مستقیماً به ورید سوپراکاردینال راست بریزد (شکل‌های ۴۹-۱۰ و ۵۰۸-۱۳). بدین ترتیب، جریان خون

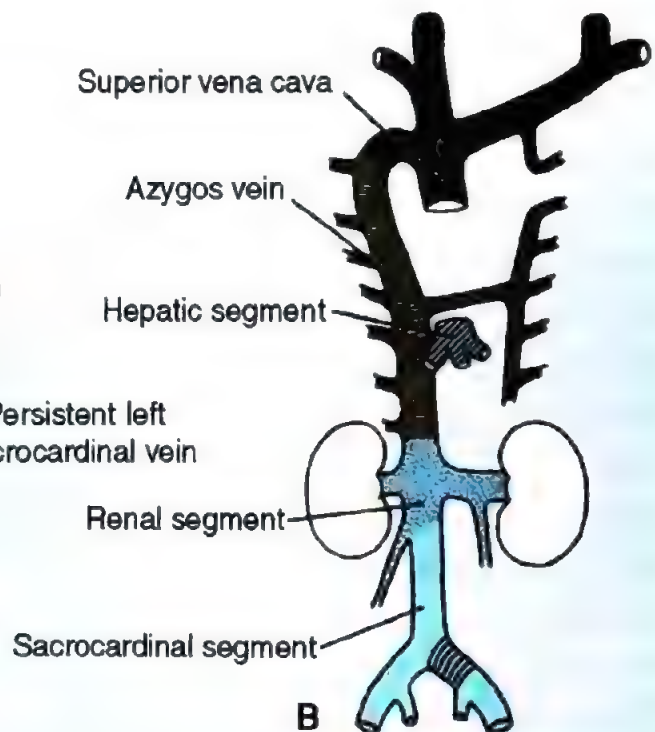
از قسمت دمی بدن از طریق ورید آزیگوس و ورید اجوف فوقانی به قلب می‌رسد. ورید کبدی در محل ورید اجوف تحتانی، وارد دهلیز راست می‌شود. معمولاً این ناهنجاری با سایر ناهنجاری‌های قلبی همراه است.

ورید اجوف فوقانی چپ به علت باقی ماندن ورید کاردینال قدامی چپ و انسداد ورید کاردینال مشترک و قسمت پروگزیمال وریدهای کاردینال قدامی در سمت راست رخ می‌دهد (شکل ۵۱۸-۱۳). در چنین موردی، خون از سمت راست به وسیله ورید براکیوسفالیک به سمت چپ می‌رود. ورید اجوف فوقانی چپ از طریق شاخ سینوسی چپ (یا همان سینوس کروئری) به دهلیز راست تخلیه می‌شود.

ورید اجوف فوقانی دوگانه با باقی ماندن ورید کاردینال قدامی چپ و عدم تشکیل ورید براکیوسفالیک چپ مشخص می‌شود (شکل ۵۱۸-۱۳). با باقی ماندن ورید کاردینال قدامی چپ، ورید اجوف فوقانی چپ از طریق سینوس کروئری به دهلیز راست می‌ریزد.

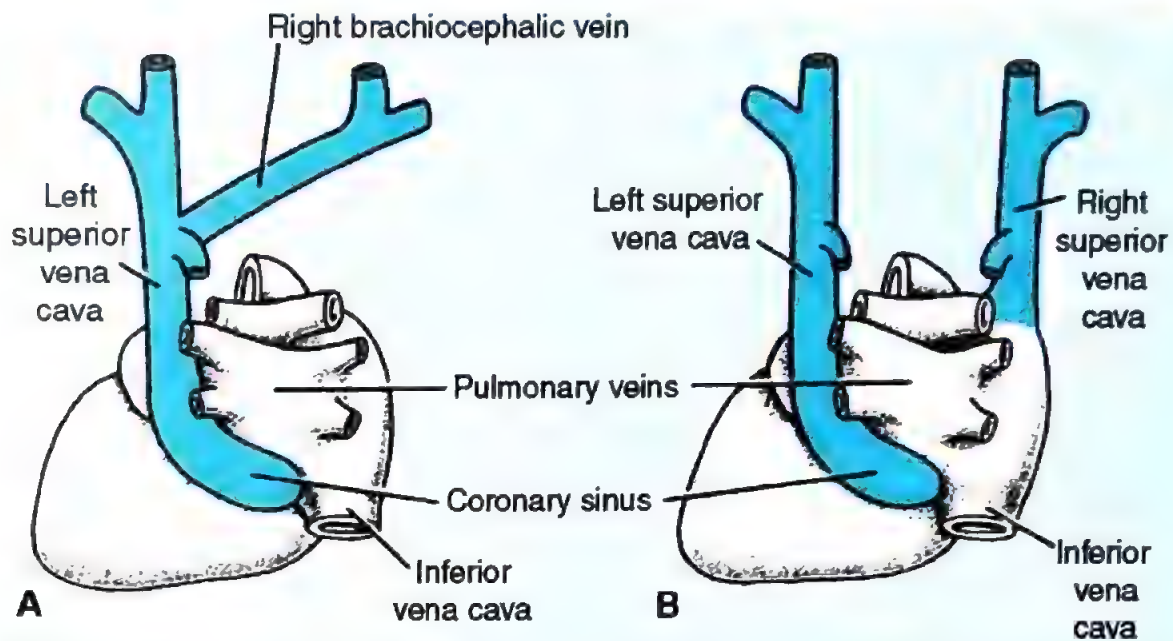


A



B

شکل ۵۰-۱۳. A. ورید اجوف تحتانی دوگانه در سطح کمری که از باقی ماندن ورید ساکروکاردینال چپ ناشی می‌شود. B. فقدان ورید اجوف تحتانی. نیمه تحتانی بدن توسط ورید آزیگوس که به ورید اجوف فوقانی می‌ریزد، تخلیه می‌شود. ورید کبدی در محل ورید اجوف تحتانی، وارد قلب می‌شود.



شکل ۵۱-۱۳. A. تخلیه ورید اجوف فوقانی چپ به درون دهلیز راست از طریق سینوس کرونری (نمای پشتی). B. ورید اجوف فوقانی دوگانه. ورید ارتباط دهنده (براکوسفالیک) بین دو ورید کاردینال قدامی تکوین نیافته قرار دارد (نمای پشتی).

■ گردش خون قبل و بعد از تولد

گردش خون جنینی

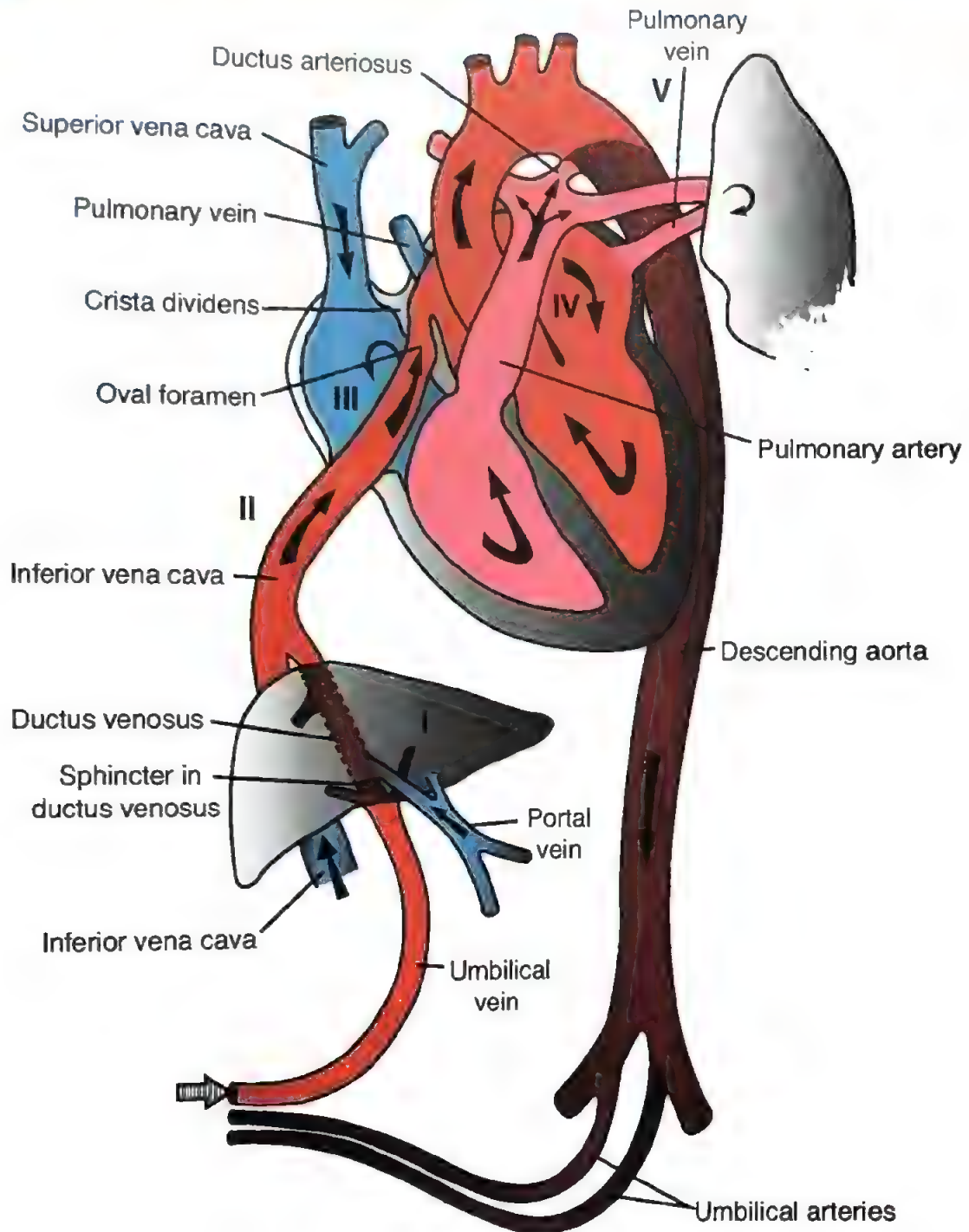
قبل از تولد، خون جفت که حدوداً حاوی ۸۰ درصد اکسیژن است، از طریق ورید نافی به جنین برمی‌گردد. با نزدیک شدن به کبد، عمده این خون از طریق مجرای وریدی مستقیماً وارد ورید اجوف تحتانی می‌شود و از کبد عبور نمی‌کند. مقدار اندکی از خون به سینوزوئیدهای کبدی می‌رود و با خونی که از گردش خون باب آمده است، مخلوط می‌شود (شکل ۵۲-۱۳). یک مکانیسم اسفنکتری (sphincter mechanism) در مجرای وریدی (ductus venosus) در نزدیکی محل ورود ورید نافی، جریان خون نافی را از طریق سینوزوئیدهای کبدی تنظیم می‌کند. این اسفنکتر (دریچه) در هنگام انقباضات رحم که بازگشت خون وریدی را افزایش می‌دهد، بسته می‌شود و از وارد آمدن اضافه‌بار ناگهانی بر روی قلب جلوگیری می‌کند.

خون پس از طی یک مسیر کوتاه در ورید اجوف تحتانی (جایی که خون جفتی با خون بدون اکسیژن برگشتی از اندام‌های تحتانی مخلوط می‌شود)، وارد دهلیز راست می‌شود. در آنجا نیز توسط دریچه ورید اجوف تحتانی، به سمت سوراخ بیضی هدایت می‌شود تا قسمت اعظم خون مستقیماً به درون دهلیز چپ بریزد. مقدار اندکی از خون توسط لبه تحتانی دیواره ثانویه که

ستیغ جدا کننده (crista dividens) نام دارد، در دهلیز راست نگه داشته می‌شود و نمی‌تواند مستقیماً وارید دهلیز چپ شود. خون در این محل با خون اشباع نشده‌ای (دارای اکسیژن اندک) که از طریق ورید اجوف فوقانی از سر و بازوها می‌آید، مخلوط می‌شود.

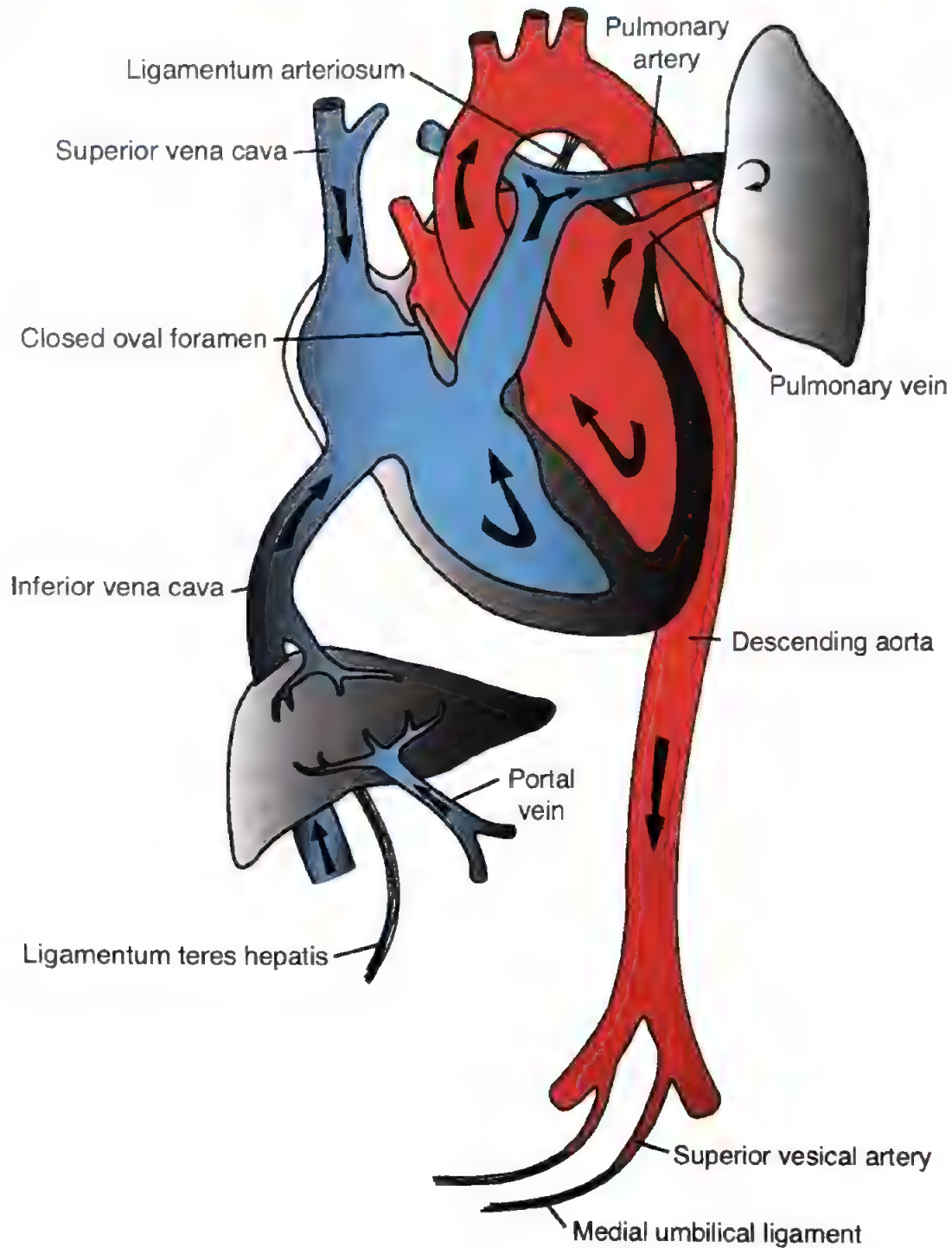
در دهلیز چپ، خون با خون کم اکسیژن برگشتی از ریه‌ها مخلوط می‌شود، سپس خون به بطن چپ و آئورت صعودی می‌رود. از آنجایی که شریان‌های کرونری و کاروتید، اولین شاخه‌های آئورت صعودی هستند، ساختار عضلانی قلب و مغز با خون حاوی اکسیژن زیاد تغذیه می‌شوند. خون کم اکسیژن ورید اجوف فوقانی از طریق بطن راست به درون تنه ریوی جریان می‌یابد. در طی زندگی جنینی، مقاومت در عروق ریوی زیاد است، به نحوی که قسمت اعظم این خون مستقیماً از طریق مجرای شریانی به درون آئورت نزولی می‌ریزد و در آنجا با خون قسمت پروگزیمال آئورت مخلوط می‌شود. خون پس از عبور از آئورت نزولی، از طریق دو شریان نافی به سمت جفت جریان می‌یابد. میزان اکسیژن در شریان‌های نافی تقریباً ۵۸ درصد است.

در جریان عبور خون از جفت به ارگان‌های جنین، خون ورید نافی با مخلوط شدن با خون کم اکسیژن، به تدریج محتوای بالای اکسیژنی خود را از دست می‌دهد. از لحاظ تئوری، در



شکل ۱۳-۵۲. گردش خون جنینی قبل از تولد. پیکان‌ها جهت جریان خون را نشان می‌دهند. به محل مخلوط شدن خون اکسیژن‌دار با خون بدون اکسیژن توجه کنید: کبد (I)، ورید اجوف تحتانی (II)، دهلیز راست (III)، دهلیز چپ (IV) و محل ورود مجرای شریانی به آئورت نزولی (V).

- محل‌های زیر امکان مخلوط شدن خون پر اکسیژن با خون کم اکسیژن وجود دارد (شکل ۱۳-۵۲ I-V):
- I. در کبد با مخلوط شدن با مقدار اندک خون برگشتی از دستگاه باب؛
 - II. در ورید اجوف تحتانی که خون بدون اکسیژن را از اندام‌های تحتانی، لگن و کلیه‌ها برمی‌گرداند؛
 - III. در دهلیز راست با مخلوط شدن با خون برگشتی از سر و اندام‌های فوقانی؛
 - IV. در دهلیز چپ با مخلوط شدن با خون برگشتی از ریه‌ها؛



شکل ۵۳-۱۳ گردش خون انسان پس از تولد. به تغییراتی که در نتیجه شروع تنفس و قطع جریان خون جفت رخ می‌دهد، توجه کنید. پیکان‌ها: جهت جریان خون.

خون جفت و شروع تنفس می‌باشد. از آنجایی که مجرای شریانی با انقباض عضلات دیواره خود بسته می‌شود، مقدار خونی که از طریق عروق ریوی جریان دارد، به سرعت افزایش می‌یابد. این حالت نیز به نوبه خود موجب افزایش فشار در دهلیز

۷. در محل ورود مجرای شریانی به آئورت نزولی.

تغییرات گردش خون در زمان تولد
علت تغییرات دستگاه عروقی در زمان تولد، قطع شدن جریان

شده است. به تدریج، فشرده شدن دائم به ادغام شدن دو دیواره در حدود یک سالگی منجر می‌گردد. البته ممکن است در ۲۰ درصد افراد، انسداد آناتومیک کامل هرگز رخ ندهد و اختلال باز باقی ماندن میله‌ای سوراخ بیضی (prob patent foramen ovale) به وجود آید.

تکوین دستگاه لنفاوی دیرتر از دستگاه قلبی - عروقی آغاز می‌شود، به طوری که تا هفته پنجم بارداری ظاهر نمی‌شود. عروق لنفاوی از برآمدگی‌های کیسه مانند از اندوتلیوم وریدها منشأ می‌گیرند. شش کیسه لنفاوی اولیه (primary lymph sac) تشکیل می‌شوند: دو کیسه **جوگولار** (jugular) در محل اتصال وریدهای ساب‌کلاوین و کاردینال قدامی؛ دو کیسه **ایلیاک** (iliac) در محل اتصال وریدهای ایلیاک و کاردینال خلفی؛ یک کیسه **خلف صفاقی** (retroperitoneal) در نزدیکی ریشه مزاتر و یک **سیسترنای کیلی** (cisterna chyli) در پشت کیسه خلفی صفاقی. مجاری متعددی این کیسه‌ها را به یکدیگر وصل کرده و لنف را از اندام‌ها، دیواره بدن و سر و گردن تخلیه می‌کنند. دو مجرای اصلی (مجاری سینه‌ای راست و چپ)، کیسه‌های جوگولار را به سیسترنای کیلی (مخزن پکه) متصل می‌کنند و به زودی آناتوموزهایی بین این مجاری تشکیل می‌شود. سپس **مجرای سینه‌ای** (thoracic duct) از بخش دیستال مجرای سینه‌ای راست، آناتوموز مجاری سینه‌ای راست و چپ و بخش سری مجرای سینه‌ای چپ تشکیل می‌شود. **مجرای لنفاوی راست** (right lymphatic duct) از بخش سری مجرای سینه‌ای راست به وجود می‌آید. هر دو مجرا ارتباط اولیه خود را با دستگاه وریدی حفظ می‌کنند و به محل اتصال وریدهای جوگولار داخلی و ساب‌کلاوین تخلیه می‌شوند. آناتوموزهای متعدد، موجب تنوع‌های زیادی در شکل نهایی مجرای سینه‌ای می‌شود.

اختصاصی شدن دودمان لنفاوی (lymphatic lineage) توسط عامل رونویسی *PROXI* تنظیم می‌شود. این عامل باعث تنظیم افزایشی ژن‌های عروق لنفاوی و تنظیم کاهشی ژن‌های عروق خونی می‌شود. یک ژن حیاتی که تنظیم افزایشی در آن رخ می‌دهد، *VEGFR3* است که گیرنده‌ای برای عامل پاراکرین *VEGFC* می‌باشد. این پروتئین باعث می‌شود سلول‌های اندوتلیالی که *PROXI* را بیان می‌کنند، از وریدهای از قبل موجود جوانه بزنند و رشد عروق لنفاوی را آغاز کنند.

چپ می‌شود. همزمان با آن، فشار در دهلیز راست در نتیجه قطع جریان خون جفت کاهش می‌یابد. بدین ترتیب دیواره اولیه در مقابل دیواره ثانویه قرار گرفته و سوراخ بیضی به طور عملکردی بسته می‌شود.

به طور خلاصه، پس از تولد تغییرات زیر در دستگاه عروقی اتفاق می‌افتند (شکل ۵۳-۱۳):

بسته شدن شریان‌های نافی که توسط انقباض عضلات صاف دیواره آنها صورت می‌گیرد. این امر احتمالاً به علت محرک‌های حرارتی و مکانیکی و تغییر در فشار اکسیژن است. از لحاظ عملکردی، شریان‌ها چند دقیقه پس از تولد بسته می‌شوند. البته انسداد واقعی لومن آنها توسط تکثیر لیفی (فیبروز) ممکن است ۲ تا ۳ ماه طول بکشد. قسمت‌های دیستال شریان‌های نافی، **رباط‌های نافی داخلی** (medial umbilical ligaments) را ایجاد کرده و بخش‌های پروگزیمال آن به **عنوان شریان‌های مثانه‌ای فوقانی** (superior vesical arteries) باز باقی می‌مانند (شکل ۵۳-۱۳).

بسته شدن ورید نافی و مجرای وریدی اندکی پس از بسته شدن شریان‌های نافی اتفاق می‌افتد. بدین ترتیب، ممکن است خون جفت تا مدت زمان اندکی پس از تولد وارد بدن نوزاد شود. پس از انسداد، ورید نافی، **رباط گرد کبدی** (ligamentum teres hepatis) را در کنار تحتانی **رباط داسی‌شکل** (falciform ligament) می‌سازد. همچنین مجرای وریدی که از رباط گرد تا ورید اجوف تحتانی کشیده شده است، نیز مسدود شده و **رباط وریدی** (ligamentum venosum) را می‌سازد.

بسته شدن مجرای شریانی توسط انقباض عضلات دیواره آن، تقریباً بلافاصله پس از تولد رخ می‌دهد؛ واسطه این فرآیند **برادی‌کینین** (bradykinin) است که به هنگام اولین تنفس از ریه‌ها آزاد می‌شود. به نظر می‌رسد انسداد آناتومیک کامل توسط تکثیر اینتیمای ۱ تا ۳ ماه طول بکشد. در بزرگسالان، مجرای شریانی مسدود شده و **رباط شریانی** (ligamentum arteriosum) را می‌سازد.

بسته شدن سوراخ بیضی به علت افزایش فشار در دهلیز چپ همراه با کاهش فشار در دهلیز راست رخ می‌دهد. اولین تنفس، دیواره اولیه را بر روی دیواره ثانویه می‌فشارد. البته در روزهای اول زندگی این بسته شدن قابل برگشت است. گریه کردن نوزاد یک شنت راست به چپ ایجاد می‌کند که دلیل دوره‌های سیانوز (cyanotic periods) در نوزاد تازه متولد

خلاصه

تقریباً در روز ۱۶، سلول‌های پیش‌ساز قلب از طریق شیار ابتدائی، به موقعیت سری‌تر چین‌های عصبی مهاجرت کرده و در آنجا یک ناحیه نعل اسب شکل در لایه احشایی مزودرم صفحه جانبی به نام **ناحیه قلبی اولیه** (PHF) می‌سازند (شکل ۱۳-۱). در حین مهاجرت، این سلول‌ها در اثر مسیر یک‌طرفه‌شدگی (سمت‌گزینی) (laterality pathway) (شکل ۱۳-۳) اختصاصی شده و در تشکیل سمت‌های راست و چپ قلب شرکت می‌کنند تا نواحی ویژه قلب (بخشی از دهلیزها و بطن چپ) را بسازند (شکل ۱۳-۱A). بقیه قسمت‌های قلب (بخشی از دهلیزها، بطن راست، مخروط قلبی و تنه شریانی [راه خروجی]) از سلول‌های **ناحیه قلبی ثانویه** (SHF) به وجود می‌آیند (شکل ۱۳-۲). SHF از سلول‌هایی که از طریق شیار ابتدائی مهاجرت کرده و در مزودرم احشایی در نزدیکی کف بخش خلفی حلق قرار می‌گیرند، به وجود می‌آید. الگودهی و سازمان‌دهی این سلول‌ها توسط مسیر یک‌طرفه‌شدگی صورت می‌گیرد. این سلول‌ها شرکت سلول‌های ستیغ عصبی در دیواره‌بندی راه خروجی (دیواره‌بندی ماریچ دیواره مخروطی - تنه‌ای) را تنظیم می‌کنند (شکل‌های ۱۳-۲ و ۱۳-۳۰). از هم گسیختگی مسیر یک‌طرفه‌شدگی منجر به انواع مختلفی از نقایص قلبی می‌شود، در حالی که نتیجه وجود مشکل در SHF، بروز نقص در راه خروجی (جابجایی عروق بزرگ، استنوزیس ریوی، دو برابر شدن خروجی بطن راست [DORV] و غیره) است (جدول ۱۳-۱ را ببینید).

القاء تشکیل ناحیه قلب‌ساز توسط اندودرم قدامی قرار گرفته در زیر سلول‌های پیش‌ساز قلب که باعث می‌شود سلول‌ها به میوبلاست‌ها و عروق تبدیل شوند، صورت می‌گیرد. **BMP‌های** ترشح شده توسط این اندودرم به همراه مهار بیان *WNT*، بیان *NKX2.5* (ژن اصلی تکوین قلب) را القاء می‌کنند. برخی از سلول‌های PHF به سلول‌های اندوتلیوم تبدیل می‌شوند و یک لوله نعل اسب شکل می‌سازند، در حالی که بقیه سلول‌ها به میوبلاست‌های احاطه‌کننده لوله تمایز می‌یابند. در روز ۲۲ تکوین، در اثر چین‌خوردگی طرفی جدار بدن، دو بازوی لوله نعل اسب شکل (شکل ۱۳-۵)، در خط وسط به هم نزدیک شده و با هم جوش می‌خورند. در اثر این جوش خوردن (که در انتهایای دمی [دهلیزی] لوله اتفاق نمی‌افتد)، لوله قلبی واحد و اندکی خمیده (شکل ۱۳-۷) به وجود می‌آید که از یک لوله اندوکاردی درونی و لایه میوکاردی احاطه‌کننده بیرونی تشکیل شده است

(شکل‌های ۱۳-۵c و ۱۳-۱۵). در طی هفته چهارم، قوس قلبی تشکیل می‌شود. در اثر این روند، قلب چین خورده و موقعیت طبیعی خود را از در بخش چپ قفسه سینه کسب می‌کند به طوری که دهلیزها عمدتاً در خلف و بطن‌ها عمدتاً در قدام قرار می‌گیرند. روند غیرطبیعی تشکیل قوس قلبی منجر به **دکستروکاردی** (قرارگیری قلب در سمت راست قفسه سینه) می‌شود. البته ممکن است دکستروکاردی زودتر در هنگام ایجاد روند یک طرفه‌شدگی (سمت‌گزینی) اتفاق بیفتد.

تشکیل دیواره در قلب تا حدی از تکوین بافت بالشتک‌های **اندوکاردی** در کانال دهلیزی - بطنی (بالشتک‌های دهلیزی - بطنی) و در ناحیه مخروطی - تنه‌ای (برآمدگی‌های مخروطی - تنه‌ای) صورت می‌گیرد. به علت محل کلیدی بافت بالشتک‌ها، بسیاری از ناهنجاری‌های قلبی در ارتباط با مورفونزیس غیرطبیعی بالشتک‌ها می‌باشند.

تکوین قلب وابسته به اتساع ناحیه دهلیزی اولیه و شرکت کردن ساختارهای دیگری است. در سمت راست، **سینوس وریدی** در تشکیل دهلیز راست شرکت کرده و بخش دارای **جدار صاف** آن را به وجود می‌آورد (شکل‌های ۱۱-۱۳ و ۱۳-۱۳). این بخش صاف توسط ستیغ انتهایی از بخش تریاکوله دهلیز راست جدا شده است (شکل ۱۳-۱۳). در سمت چپ، **ورید ریوی** (که در مزوکارد پستی تشکیل می‌شود)، زمانی که سلول‌ها در **برآمدگی مزانشیمال پستی** (DMP) تکثیر یافته و دیواره اولیه را هنگامی که به سمت کف دهلیز رشد می‌یابد، همراهی می‌کند، در جدار خلفی دهلیز چپ قرار می‌گیرد (شکل ۱۳-۱۷). بعداً، ریشه ورید ریوی در جدار دهلیز چپ با اتساع جدار دهلیز ادغام می‌شود. این روند تا جایی ادامه می‌یابد که ورید ریوی از طریق چهار شاخه وارد جدار خلفی دهلیز چپ می‌شود. این بخش، ناحیه دارای جدار صاف دهلیز چپ را می‌سازد (شکل ۱۳-۱۸). تکوین ورید ریوی در خط وسط شروع می‌شود ولی سپس در اثر مسیر یک‌طرفه‌شدگی (سمت‌گزینی)، به سمت چپ جابه‌جا می‌شود. **بازگشت ورید ریوی ناهنجار کامل** (TAPVR) در موارد اختلال **هتروتاکسی** که در آن الگودهی و سازمان‌دهی راست و چپ به هم می‌ریزند، دیده می‌شود. در اختلال TAPVR، ورید ریوی به سمت راست جابه‌جا شده و به دهلیز راست می‌ریزد و یا حتی به ورید اجوف فوقانی یا ورید براکیوسفالیک باز می‌شود.

تشکیل دیواره در دهلیز: دیواره اولیه یک تیغه داسی شکل است که از سقف دهلیز نزول کرده و شروع به تقسیم

همچنین این بالشتک‌ها همراه با بافت بالشتک اندوکاردی تحتانی، سوراخ بین‌بطنی را مسدود می‌کند (شکل ۲۷-۱۳). بسیاری از ناهنجاری‌های عروقی از جمله جابه‌جایی عروق بزرگ و آترزی دریچه ریوی، ناشی از تقسیم‌شدن غیرطبیعی ناحیه مخروطی - تنه‌ای است. همچنین ممکن است منشأ این ناهنجاری‌ها سلول‌های ستیغ عصبی باشند که در تشکیل دیواره در ناحیه مخروطی - تنه‌ای دخالت دارند (شکل ۳۰-۱۳).

دستگاه هدایتی قلب از سلول‌های میوکاردی منشأ می‌گیرد. قلب تقریباً در روز ۲۱ بارداری شروع به پیدن می‌کند. در ابتدا، فعالیت ضربان‌سازی قلب در بخش دمی سمت چپ لوله قلبی قرار دارد. بعداً، سینوس وریدی این عملکرد را بر عهده گرفته و وقتی این سینوس به بطن راست می‌پیوندد، گره سینوسی - دهلیزی (SAN) به وجود می‌آید. **گره دهلیزی - بطنی (AVN)** از سلول‌های احاطه کننده کانال دهلیزی - بطنی ساخته می‌شود. بعداً، ایمپالس‌ها از AVN به **دسته دهلیزی - بطنی و شاخه‌های دسته چپ و راست و نهایتاً به شبکه رشته‌های پورکنر** احاطه کننده و فعال‌کننده بطن‌ها منتقل می‌شوند. همه سلول‌های دستگاه هدایتی قلب از میوسیت‌های قلیب اولیه منشأ گرفته و به گره‌ها، شاخه‌های دسته دهلیزی - بطنی و رشته‌های پورکنر تمایز می‌یابند. بیان عامل رونویسی *TBX3* تمایز این میوسیت‌های اولیه را به سلول‌های عضله بطنی مهار کرده و باعث می‌شود این سلول‌ها به دستگاه هدایتی تمایز یابند.

قوس‌های آئورتی در هر یک از پنج قوس حلقی قرار دارند (شکل‌های ۳۸-۱۳ و ۴۰-۱۳). چهار عدد از مشتقات اصلی دستگاه قوس‌های آئورتی اولیه عبارتند از: (۱) شریان‌های کاروتید (از قوس‌های سوم)، (۲) قوس آئورت (از چهارمین قوس آئورتی چپ)، (۳) شریان ریوی (ششمین قوس آئورتی) که در جریان زندگی جنینی از طریق مجرای شریانی با آئورت ارتباط دارد و (۴) شریان ساب‌کلاوین راست که توسط چهارمین قوس آئورتی راست، بخش دیستال آئورت پشتی راست و هفتمین شریان بین قطعه‌ای ساخته می‌شود (شکل B ۴۰-۱۳). شایع‌ترین ناهنجاری‌های عروقی قوس‌های آئورتی عبارتند از: (۱) باز باقی ماندن مجرای شریانی و کوآرکتاسیون (تنگی) آئورت (شکل ۴۲-۱۳) و (۲) باقی ماندن قوس آئورتی راست و شریان ساب‌کلاوین راست غیرطبیعی (شکل‌های ۴۳-۱۳ و ۴۴-۱۳) که ممکن است موجب اختلالات تنفسی و بلعی شوند. **شریان‌های زرده‌ای** در ابتدا کیسه زرده را خونرسانی

کردن دهلیز به دو قسمت می‌کند. اما یک لومن به نام **سوراخ اولیه** برای ارتباط بین دو سمت دهلیز (شکل ۱۶-۱۳) باقی می‌ماند. بعدها در هنگام ادغام شدن دیواره اولیه با بالشتک‌های اندوکاردی و مسدود شدن سوراخ اولیه، **سوراخ ثانویه** به علت مرگ سلولی که سوراخی در دیواره اولیه ایجاد می‌کند، تشکیل می‌شود. در نهایت، **دیواره ثانویه** ایجاد می‌شود، اما یک سوراخ بین دهلیزی به نام **سوراخ بیضی** باقی می‌ماند. فقط در زمان تولد (هنگام افزایش فشار در دهلیز چپ)، دو دیواره به هم فشرده شده و ارتباط بین دو دهلیز قطع می‌شود. ناهنجاری‌های دیواره دهلیزی ممکن است از فقدان کامل (شکل ۲۳-۱۳) تا یک سوراخ کوچک (تحت عنوان باز باقی ماندن میله‌ای سوراخ بیضی) متنوع باشد.

تشکیل دیواره در مجرای دهلیزی - بطنی: چهار بالشتک اندوکاردی کانال دهلیزی - بطنی را احاطه می‌کنند. ادغام بالشتک‌های فوقانی و تحتانی مقابل هم، دهانه را به کانال‌ها دهلیزی - بطنی راست و چپ تقسیم می‌کند (شکل ۱۶B-D-۱۳). سپس بافت بالشتکی لیفی شده و دریچه میترال (دو لتی) را در سمت چپ و دریچه سه‌لتی را در سمت راست می‌سازد (شکل ۱۶F-۱۳). باقی ماندن کانال دهلیزی - بطنی مشترک (شکل ۲۴-۱۳) و تشکیل غیرطبیعی دریچه‌ها نقایصی هستند که به علت وجود ناهنجاری در بافت بالشتک‌های اندوکاردی رخ می‌دهند.

تشکیل دیواره در بطن‌ها: دیواره بین‌بطنی شامل یک بخش **عضلانی ضخیم** و یک بخش **غشایی نازک** است (شکل ۱۶F-۱۳ و ۲۹-۱۳) که توسط (۱) بالشتک اندوکاردی دهلیزی - بطنی تحتانی، (۲) برآمدگی مخروطی راست و (۳) برآمدگی مخروطی چپ تشکیل می‌شود (شکل ۲۷-۱۳). در بسیاری از موارد این سه جزء ادغام نشده و یک سوراخ بین‌بطنی باز ایجاد می‌شود. اگرچه این ناهنجاری ممکن است به تنهایی رخ دهد ولی معمولاً همراه با نقایص جیرانی دیگری نیز دیده می‌شود (شکل‌های ۳۳-۱۳ و ۳۴-۱۳).

تشکیل دیواره در پیاز [قلبی]: پیاز [قلبی] به سه قسمت تقسیم می‌شود: (۱) بخش دارای دیواره صاف بطن راست، (۲) مخروط قلبی و (۳) تنه شریانی. ناحیه تنه شریانی توسط **دیواره آئورتی - ریوی** ماریچی شکل به بخش‌های پروگزیمال آئورت و تنه ریوی تقسیم می‌شود (شکل ۲۷-۱۳). بالشتک‌های مخروطی، راه خروجی را به مجاری آئورت و شریان ریوی که به ترتیب از بطن چپ و بطن راست خارج می‌شوند، تقسیم می‌کنند.



می کنند، اما بعداً شریان های سلیاک و مزانتریک فوقانی را تشکیل می دهند. شریان های مزانتریک تحتانی از شریان های نافی به وجود می آیند. این سه شریان به ترتیب نواحی پیشین روده، میان روده و پسین روده را خون رسانی می کنند.

شریان های نافی زوج از شریان های ایلپاک مشترک منشأ می گیرند. پس از تولد، بخش دیستال این شریان ها مسدود شده و رباط های نافی داخلی را می سازند. در حالی که بخش پروگزیمال تحت عنوان شریان های ایلپاک داخلی و مثانه ای (وزیکولار) باقی می ماند.

دستگاه وریدی: سه دستگاه وریدی قابل تشخیص وجود دارد: (۱) دستگاه زرده ای که به دستگاه باب تبدیل می شود، (۲) دستگاه کاردینال که دستگاه اجوف (کاوا) را تشکیل می دهد و (۳) دستگاه نافی که پس از تولد ناپدید می شود. از مشخصات دستگاه پیچیده اجوفی، وجود ناهنجاری های فراوان از قبیل ورید اجوف تحتانی و فوقانی دوگانه و ورید اجوف فوقانی چپ است (شکل ۵۱-۱۳) که همراه با نقایص سمت گزینی (یک طرفه شدگی) می باشند.

تغییرات در زمان تولد: در طول زندگی پیش از تولد، گردش خون جفتی اکسیژن جنین را تأمین می کند، اما پس از تولد ریه ها وظیفه تبادل گازها را بر عهده می گیرند. در زمان تولد و در ماه های اول پس از تولد در دستگاه گردش خون، تغییرات زیر رخ می دهند: (۱) مجرای شریانی بسته می شود، (۲) سوراخ بیضی بسته می شود، (۳) ورید نافی و مجرای وریدی بسته شده و به صورت رباط گرد کبدی و رباط وریدی باقی می مانند و (۴) شریان های نافی، رباط های نافی داخلی را به وجود می آورند.

دستگاه لنفاوی: تکوین دستگاه لنفاوی دیرتر از دستگاه قلبی - عروقی صورت می گیرد. دستگاه لنفاوی از اندوتلیوم وریدها و به صورت پنج کیسه منشأ می گیرد: دو کیسه جوگولار، دو کیسه ایلپاک، یک کیسه خلف صفاقی و یک سیسترنای کیلی. مجاری متعددی جهت ایجاد ارتباط بین این کیسه ها و تخلیه از سایر ساختارها تشکیل می شوند. در نهایت، مجرای سینه ای از آناستوموز مجاری سینه ای چپ و راست، قسمت دیستال مجرای سینه ای راست و قسمت سری مجرای سینه ای چپ تشکیل می شود. مجرای لنفاوی راست از سمت سری مجرای سینه ای راست به وجود می آید.

□ پرسش ها

۱. اولتراسوند قبل از تولد در یک زن ۳۵ ساله در هفته دوازدهم بارداری، تصویری غیرطبیعی از قلب جنین را نشان داد. به جای وجود یک نمای چهار حفره ای که با صلیب معمول از هم جدا می شوند، بخش پایینی صلیب ناپدید شده بود. کدام ساختارها صلیب را می سازند و این نوزاد احتمالاً مبتلا به چه نقصی است؟
۲. کودکی با نقایص شدید سری - صورتی و جابه جایی عروق بزرگ متولد شد. کدام جمعیت سلولی احتمالاً در هر دو ناهنجاری نقش دارد و چه نوع آسیبی ممکن است این حالت را ایجاد کرده باشد؟
۳. چه نوع بافتی برای تقسیم قلب به چهار حفره و تقسیم راه خروجی به مجاری ریوی و آئورتی حیاتی است؟
۴. بیماری از داشتن مشکل در بلع شکایت دارد. کدام ناهنجاری یا اختلال عروقی ممکن است چنین مشکلی را به وجود آورند؟ منشأ رویانی این ناهنجاری چیست؟

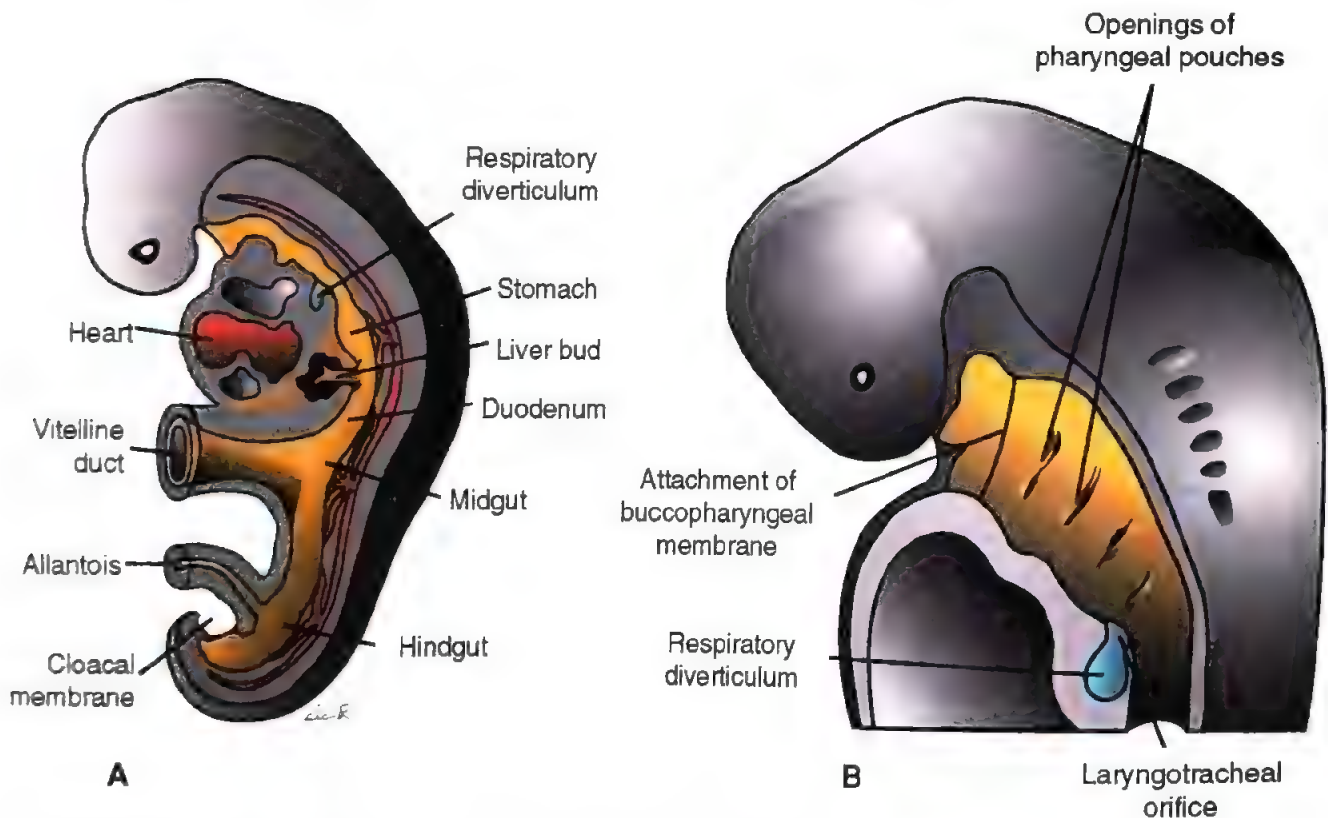
دستگاه تنفس



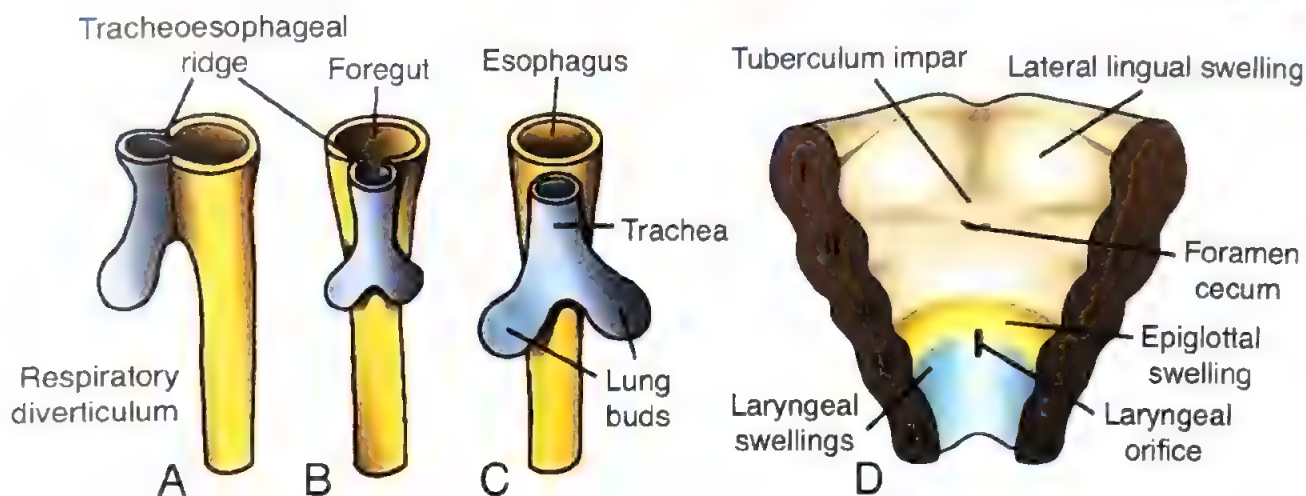
■ تشکیل جوانه‌های ریه

باعث تنظیم افزایشی عامل رونویسی *TBX4* که در اندودرم لوله گوارش، در محل دیورتیکول تنفسی بیان می‌گردد، می‌شود. *TBX4* تشکیل جوانه و ادامه رشد و تمایز بعدی ریه‌ها را القاء می‌کند. بنابراین اپی‌تلیوم آستر داخلی حنجره، نای، برونش‌ها و همچنین ریه، کاملاً منشأ اندودرمی دارد. بخش‌های غضروفی، عضلانی و بافت همبند نای و ریه، از مزودرم احشایی احاطه کننده پیشین روده مشتق می‌شوند.

در رویان تقریباً ۴ هفته، دیورتیکول تنفسی (respiratory diverticulum) یا جوانه ریه (lung bud) به صورت یک بیرون‌زدگی از دیواره شکمی پیشین روده ظاهر می‌شود (شکل ۱۴-۱A). ظهور و مکان جوانه ریه به افزایش اسید رتینوئیک (RA) تولید شده از مزودرم مجاور بستگی دارد. افزایش RA



شکل ۱۴-۱. رویان در روز تقریباً ۲۵ حاملگی. ارتباط بین دیورتیکول تنفسی و قلب، معده و کبد دیده می‌شود. B: مقطع سازیتال از انتهای سری یک رویان ۵ هفته‌ای که سوراخ بن‌بست‌های حلقی و سوراخ حنجره‌ای - نایی را نشان می‌دهد.



شکل ۱۴-۲. A-C. مراحل متوالی در تکوین دیورتیکولوم تنفسی (جوانه ریوی) که ستیغ‌های نای - مروی و تشکیل دیواره تقسیم‌کننده پیشین روده به مروی و نای به همراه جوانه‌های ریوی را نشان می‌دهد. D. قسمت شکمی حلق که از بالا دیده می‌شود. این تصویر سوراخ حنجره و برجستگی اطراف آن را نشان می‌دهد.

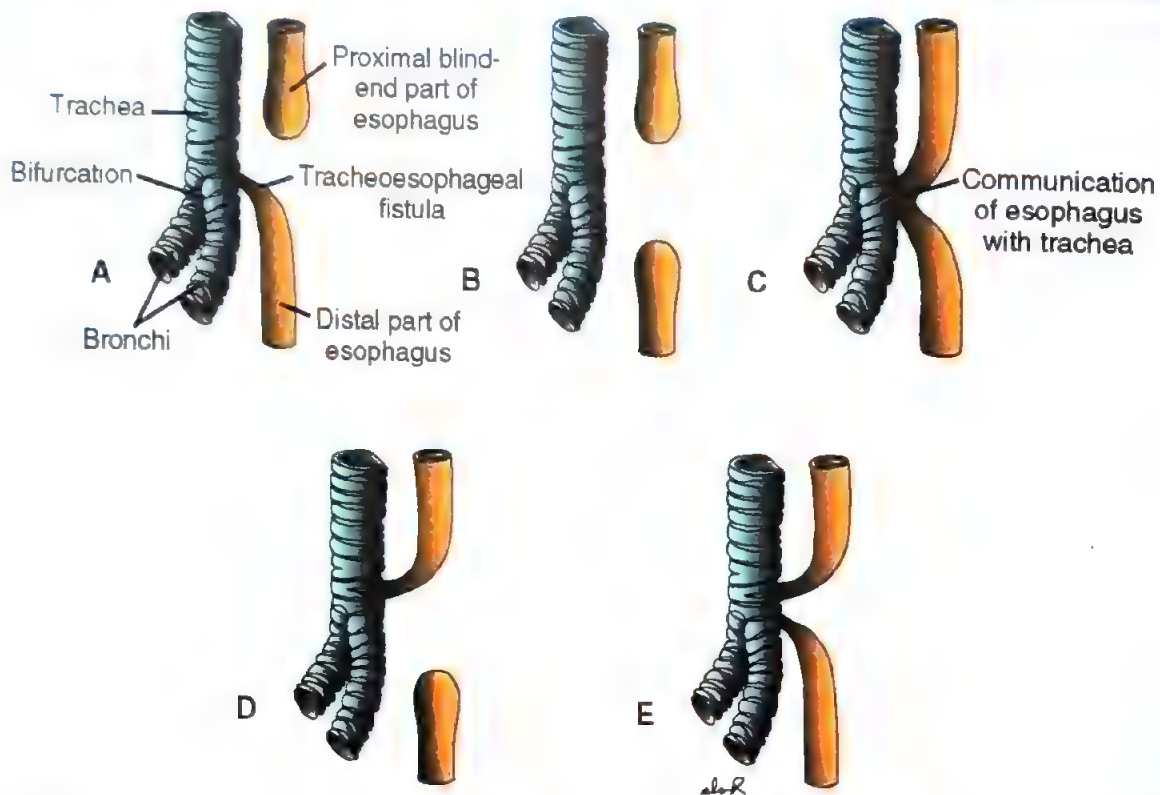
دیواره نای - مروی (tracheoesophageal septum)
تشکیل شده و پیشین روده به دو قسمت تقسیم می‌شود: قسمت پشتی (مرو) و قسمت شکمی (نای) (شکل ۱۴-۲B, C). پیش‌ساز دستگاه تنفسی از طریق **سوراخ حنجره (laryngeal orifice)** ارتباط خود را با حلق حفظ می‌کند (شکل ۱۴-۲D).

در ابتدا جوانه ریه ارتباط باز با پیشین روده دارد (شکل ۱۴-۲B). وقتی دیورتیکولوم در جهت دمی گسترش می‌یابد، دو ستیغ طولی به نام **ستیغ‌های نای - مروی (tracheoesophageal ridges)**، جوانه ریه را از پیشین روده جدا می‌کنند (شکل ۱۴-۲A). سپس، با ادغام شدن ستیغ‌ها،

نکات بالینی

می‌افتد، همراه هستند. با توجه به این مطلب، TEFs بخشی از همراهی **VACTERL** (ناهنجاری مهره‌ای، آترزی مری، ناهنجاری قلبی، فیستول نای - مروی، آترزی مری، ناهنجاری کلیوی و نقایص اندام) است. این اختلالات مجموعه‌ای از نقایص با دلیل ناشناخته هستند، اما فراوانی وقوع آنها خیلی بیشتر از چیزی است که تنها با شانس قابل پیش‌بینی باشد. یک عارضه در بعضی از TEFها، پلی‌هیدرامنیوس است، زیرا در بعضی از انواع TEF، مایع آمنیون بلعیده شده از معده و روده عبور نمی‌کند. همچنین محتویات معده و/یا مایع آمنیون ممکن است در زمان تولد از طریق فیستول وارد نای شده و منجر به پنومونیت (pneumonitis) و پنومونی (pneumonia) گردد.

ناهنجاری‌های تقسیم‌بندی مروی و نای توسط دیواره نای - مروی منجر به **آترزی مری (esophageal atresia)** یا بدون فیستول نای - مروی (tracheoesophageal fistula) می‌شود. میزان وقوع این نقص‌ها تقریباً ۱ مورد در هر ۳۰۰۰ تولد است و ۹۰ درصد موارد باعث می‌شود قسمت فوقانی مروی به یک کیسه بسته ختم شود و قسمت تحتانی با نای یک فیستول داشته باشد (شکل ۱۴-۲A). آترزی مری (شکل ۱۴-۲B) و نوع H اختلال TEF بدون آترزی مری (شکل ۱۴-۲C)، هر یک ۴ درصد از این نقص‌ها را شامل می‌شوند. انواع دیگر (شکل ۱۴-۲D, E) نیز هر یک تقریباً ۱ درصد این نقص‌ها را تشکیل می‌دهند. این ناهنجاری‌ها با سایر نقایص مادرزادی که شامل ناهنجاری‌های قلبی که در ۳۳ درصد این حالت‌ها اتفاق



شکل ۳-۱۴. انواع مختلف آترزی مری و/یا فیستول نایی - مری. A. شایع‌ترین اختلال (۹۰ درصد حالت‌ها) خاتمه یافتن قسمت فوقانی مری به صورت یک کیسه بسته و تشکیل فیستول با نای در قسمت تحتانی آن است. B. آترزی مری جداگانه (۴ درصد موارد). C. نوع H فیستول نایی - مری (۴ درصد موارد). D, E. سایر حالات (هر کدام ۱ درصد از موارد).

■ حنجره

حقیقی و کاذب (false and true vocal cords) تمایز می‌یابند، احاطه می‌گردند.

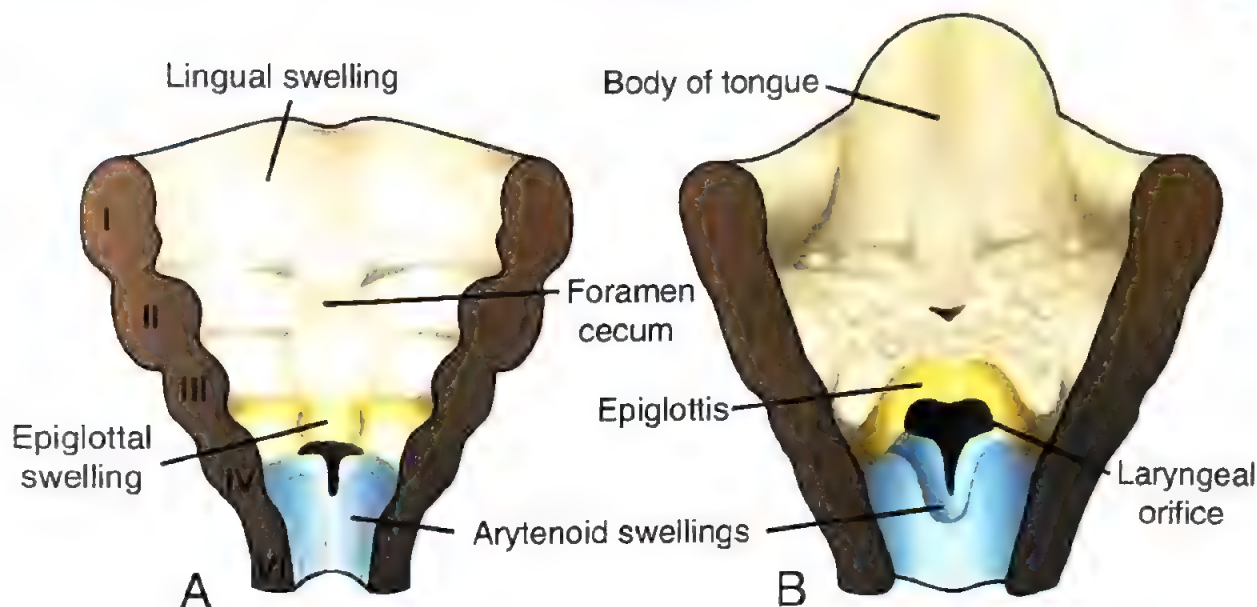
از آنجایی که ساختار عضلانی حنجره از مزانشیم قوس حلقی چهارم و ششم مشتق می‌شود، همه عضلات حنجره توسط عصب دهم مغزی (عصب واگ) عصب‌دهی می‌شود: **عصب حنجره‌ای فوقانی (superior laryngeal nerve)** مشتقات قوس حلقی چهارم و عصب حنجره‌ای راجعه (recurrent laryngeal nerve) مشتقات قوس حلقی ششم را عصب‌دهی می‌کند (برای جزئیات بیشتر درباره غضروف‌های حنجره‌ای، فصل ۱۷ را ببینید).

■ نای، برونش‌ها و ریه‌ها

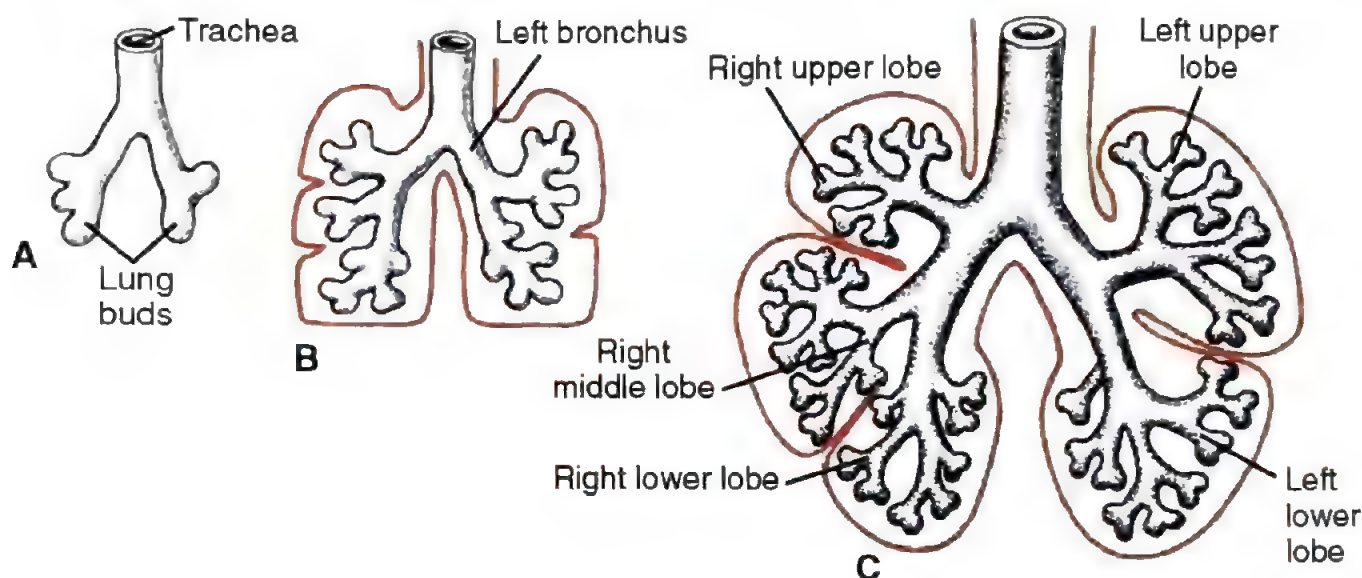
در هنگام دیواره‌بندی پیشین روده، **جوانه ریه (lung bud)**، نای و دو بیرون‌زدگی آن (**جوانه‌های برونش‌ها**) را شکل می‌دهد (شکل ۲B, C-۱۴). در شروع هفته پنجم، هر یک از

آستر درونی حنجره از اندودرم و عضلات و غضروف‌های حنجره از مزانشیم **چهارمین و ششمین قوس حلقی** منشأ می‌گیرند. در اثر تزاید سریع این مزانشیم، ورودی حنجره از شکل یک شکاف سهمی شکل (سائیتال) به یک ورودی T شکل تغییر می‌کند (شکل ۴A-۱۴). در نتیجه، وقتی مزانشیم دو قوس حلقی به **غضروف‌های تیروئید، کریکوتیوید و آریتنوتیوید** تبدیل می‌شود، شکل تکوین یافته سوراخ حنجره قابل تشخیص خواهد بود (شکل ۴B-۱۴).

زمانی که غضروف‌ها در حال شکل گرفتن هستند، اپی‌تلیوم حنجره نیز به سرعت تقسیم می‌شود. در نتیجه این حالت، لومن حنجره موقتاً مسدود می‌گردد. سپس با تشکیل واکوئل‌ها و کانال‌سازی مجدد، یک جفت فرورفتگی طرفی تحت عنوان **بطن‌های حنجره (laryngeal ventricles)** ایجاد می‌شود. این فرورفتگی‌ها با چین‌های بافتی که به **طناب‌های صوتی**



شکل ۴-۱۴. سوراخ حنجره و برآمدگی‌های احاطه‌کننده آن در مراحل متوالی تکوین. ۱. شش هفتگی. B. دوازده هفتگی.

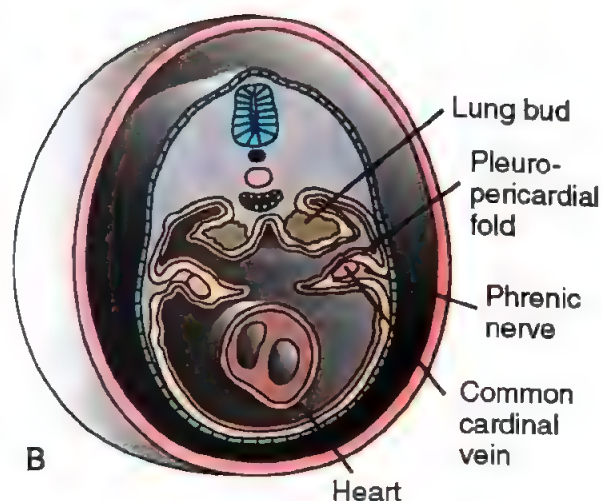
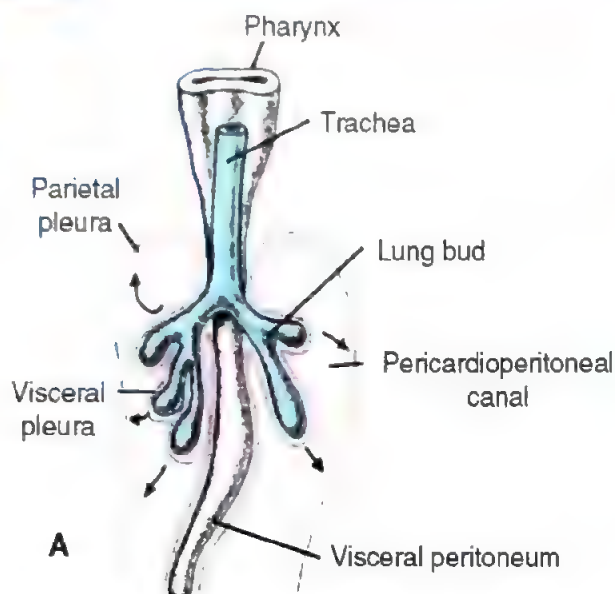


شکل ۵-۱۴. مراحل تکوین نای و ریه‌ها. A. هفته ۵. B. هفته ۶. C. هفته ۸.

حال گسترش پر می‌شوند. سرانجام چین‌های جنبی - صفاقی و جنبی - پریکاردی، کانال‌های پریکاردی - صفاقی را به ترتیب از حفره صفاقی و حفره پریکارد جدا می‌کنند. همچنین فضاهای باقیمانده، **حفره‌های جنب ابتدایی** (primitive pleural cavities) را به وجود می‌آورند (فصل ۷ را ببینید). مزودرمی که سطح بیرونی ریه را می‌پوشاند، پرده جنب احشایی (visceral pleura) را می‌سازد. لایه‌ای از مزودرم جداری که جدار بدن را از سمت درون می‌پوشاند، به پرده جنب جداری (parietal pleura) تبدیل می‌شود (شکل ۶A-۱۴). فضای بین جنب

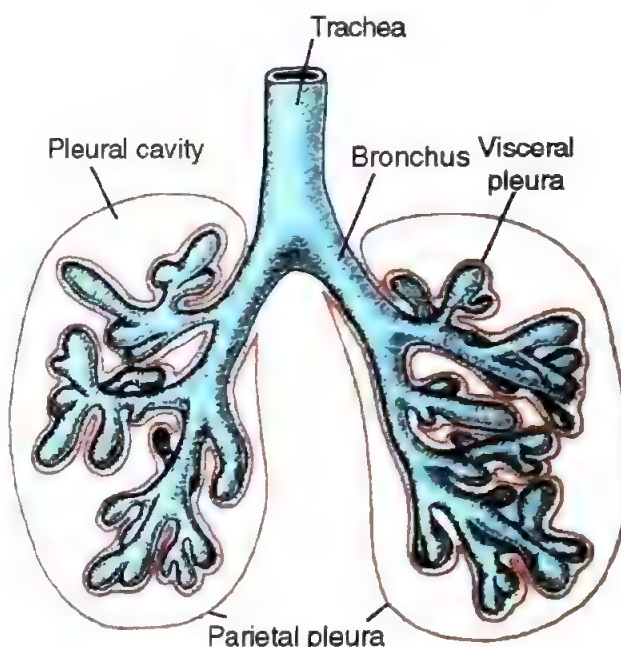
این جوانه‌ها بزرگ می‌شوند تا برونش‌های اصلی چپ و راست را ایجاد کنند. سپس برونش اصلی راست، سه برونش ثانویه و برونش اصلی چپ، دو برونش ثانویه را تشکیل می‌دهند (شکل ۵A-۱۴). بنابراین برای ریه راست ۳ لوب و برای ریه چپ ۲ لوب قابل پیش‌بینی است (شکل ۵B,C-۱۴).

با رشد در جهت دمی و طرفی، جوانه‌های ریه به حفره بدن گسترش می‌یابند (شکل ۶-۱۴). **فضای ریه‌ها (کانال‌های پریکاردی - صفاقی)** باریک هستند. این فضاها در هر طرف پیشین روده قرار دارند و به تدریج توسط جوانه‌های ریوی در



شکل ۱۴-۶ گسترش جوانه‌های ریه به کانال‌های پریکاردی - صفاقی. در این مرحله، کانال‌ها در ارتباط با حفرات صفاق و پریکارد هستند. ۱. نمای شکمی از جوانه‌های ریه احاطه شده توسط جنب احشایی. B. مقطع عرضی نشان‌دهنده جوانه‌های ریه که چین‌های جنبی - پریکاردی جداکننده بخش سینه‌ای حفره بدن به حفرات جنب و پریکارد است.

دوتایی تقسیم می‌شوند تا ده برونش ثالثیه (tertiary) یا قطعه‌ای (segmental) را در سمت راست و هشت برونش ثالثیه یا قطعه‌ای را در سمت چپ ایجاد کنند. در نهایت قطعات برونشی - ریوی (bronchopulmonary segments) ریه بالغ تشکیل می‌شوند. در پایان ماه ششم، تقریباً ۱۷ نسل از این تقسیمات فرعی شکل می‌گیرد. قبل از اینکه درخت برونش‌یال به شکل نهایی خود برسد، شش تقسیم دیگر در طی زندگی بعد از تولد صورت می‌گیرد. شاخه شاخه شدن برونش‌ها توسط برهم‌کنش‌های اپی‌تلیومی - مزانشیمی بین اندودرم جوانه‌های ریوی و مزودرم احشایی احاطه کننده آنها تنظیم می‌شود. پیام‌ها جهت شاخه‌شاخه شدن از مزودرم می‌آیند و شامل اعضای خانواده عوامل رشد فیبروبلاستی (FGFs) می‌باشند. در حالی که همه این تقسیمات جدید در حال وقوع و درخت برونش‌یال در حال تکوین است، ریه‌ها موقعیت دمی‌تری پیدا می‌کنند، به طوری که در زمان تولد محل دو شاخه‌شدن نای در مقابل چهارمین مهره سینه‌ای قرار می‌گیرد.

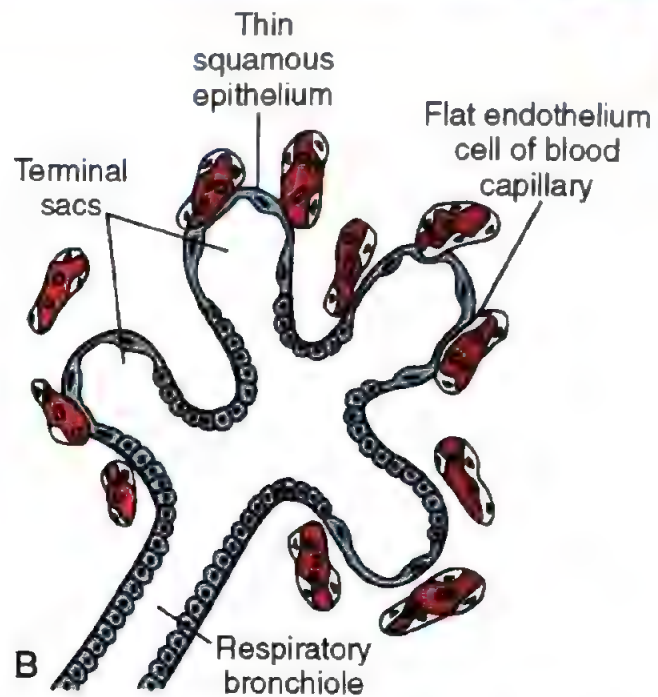
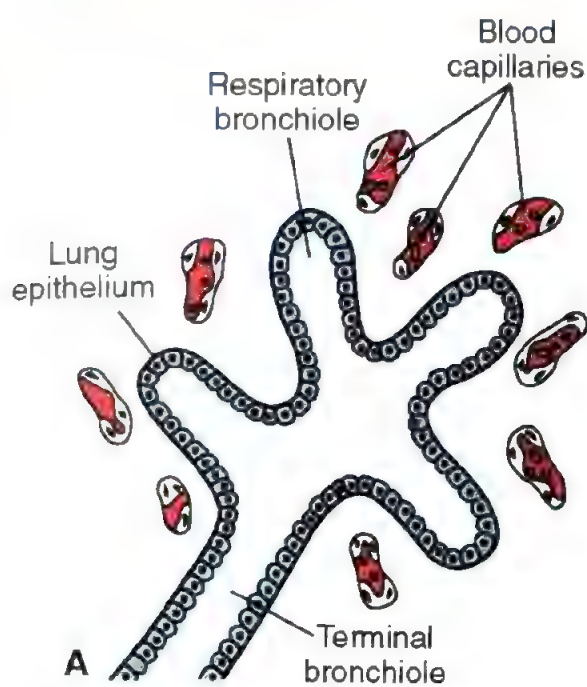


شکل ۱۴-۷ وقتی کانال‌های پریکاردی - صفاقی به ترتیب از حفرات پریکارد و صفاق جدا شدند، ریه‌ها در حفرات جنب گسترش می‌یابند. به جنب احشایی و جنب جداری و حفره جنب نهایی توجه کنید. جنب احشایی بین لوب‌های ریه گسترش می‌یابد.

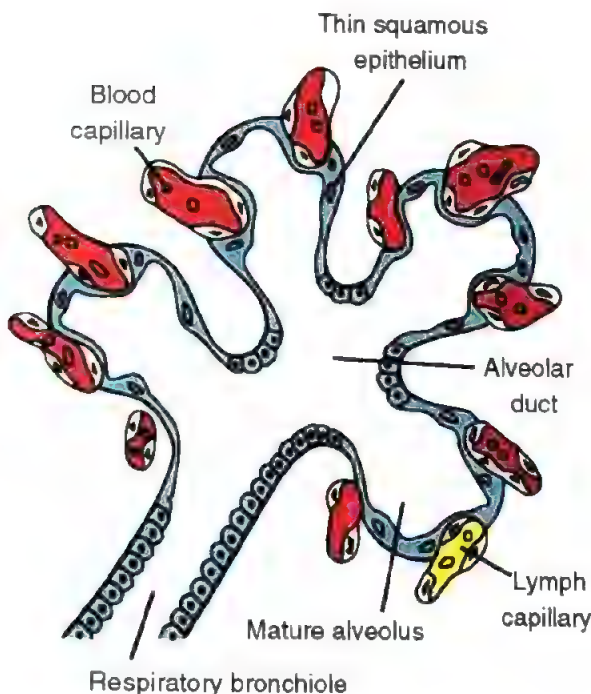
■ بلوغ ریه‌ها

تا ماه هفتم قبل از تولد، برونش‌یول‌ها مدام به کانال‌های کوچک‌تر و بیشتری تقسیم می‌شوند (مرحله کانالیکولار [canicular phase]) و نیاز عروقی به طور ثابت افزایش می‌یابد (شکل

جداری و احشایی، حفره جنب (pleural cavity) را می‌سازد (شکل ۱۴-۷). در طی تکوین بیشتر، برونش‌های ثانویه، مکرراً و به صورت



شکل ۸-۱۴ تکوین بافت‌شناختی و عملکردی ریه. ۱. مرحله کانالیکولار از هفته ۱۶ تا ۲۶ طول می‌کشد. به سلول‌های مکعبی آسترکننده برونشیول‌های تنفسی دقت کنید. B. مرحله کیسه انتهایی در انتهای ماه ششم و شروع ماه هفتم قبل از تولد شروع می‌شود. سلول‌های مکعبی خیلی نازک می‌شوند و ارتباط نزدیکی با اندوتلیوم مویرگ‌های خونی و لنفاوی پیدا می‌کنند و یاکیسسه‌های انتهایی (آلئول‌های ابتدائی) را تشکیل می‌دهند.



۸A-۱۴). با تقسیم برونشیول‌های انتهایی (terminal bronchioles) برونشیول‌های تنفسی (respiratory bronchioles) به وجود می‌آیند. برونشیول‌های تنفسی به سه تا شش مجرای آلئولار تقسیم می‌شوند (شکل ۸B-۱۴). مجاری آلئولار نیز به کیسه‌های انتهایی (terminal sacs) یا آلئول‌های ابتدائی (primitive alveoli) خاتمه می‌یابند. در جدار کیسه‌های انتهایی (آلئول‌های اولیه) نیز سلول‌هایی آلئولار پهن وجود دارند که تماس نزدیکی با مویرگ‌هایی اطراف برقرار می‌کنند (شکل ۸B-۱۴). در پایان ماه هفتم، تعداد مناسبی از کیسه‌های آلئولار بالغ و مویرگ‌ها وجود دارد که قادر به انجام مبادله گازها می‌باشند. به طوری که در صورت تولد پیش‌رس (premature)، نوزاد زنده می‌ماند (شکل ۹-۱۴ و جدول ۱-۱۴).

در طی دو ماه آخر زندگی پیش از تولد و تا چند سال بعد از آن، تعداد کیسه‌های انتهایی به طور ثابت افزایش می‌یابد. علاوه بر آن، سلول‌های آسترکننده کیسه‌ها که تحت عنوان سلول‌های اپی‌تلیومی آلئولی نوع ۱ شناخته می‌شوند، نازک‌تر می‌گردند تا مویرگ‌های احاطه‌کننده به درون کیسه‌های آلئولی برجسته شوند (شکل ۹-۱۴). این ارتباط نزدیک بین سلول‌های

شکل ۹-۱۴ بافت ریه در یک نوزاد. به سلول‌های اپی‌تلیومی سنگفرشی نازک (همچنین تحت عنوان سلول‌های اپی‌تلیومی آلئولی نوع ۱ شناخته می‌شوند) و به مویرگ‌های احاطه‌کننده که به داخل آلئول‌های بالغ برجسته شده‌اند، دقت کنید.

جدول ۱-۱۳. بلوغ ریه‌ها

مرحله غده‌ای کاذب	هفته‌های ۵-۱۶	شاخه‌شاخه شدن ادامه پیدا می‌کند تا برونشیول‌های انتهایی تشکیل شوند هیچ برونشیول تنفسی یا آلوئولی وجود ندارد.
مرحله کانالی‌کولار	هفته‌های ۱۶-۲۶	هر برونشیول انتهایی به ۲ یا تعداد بیشتری برونشیول تنفسی تقسیم می‌شود که آنها هم به ۳-۶ مجرای آلوئولار تقسیم می‌شوند.
مرحله کیسه انتهایی	هفته ۲۶ تا زمان تولد	کیسه‌های انتهایی (آلوئول‌های ابتدائی) تشکیل می‌شوند و با مویرگ‌ها ارتباط نزدیک پیدا می‌کنند.
مرحله آلوئولار	ماه هشتم تا دوران کودکی	آلوئول‌های بالغ ارتباط اپی‌تلیومی - اندوتلیومی (مویرگی) خوبی پیدا می‌کنند.

طرف جنین وجود داشته باشد که در شروع زایمان و تولد نقش دارد.

حرکات تنفسی (breathing movement) جنین قبل از تولد آغاز شده و منجر به آسپیراسیون مایع آمنیون می‌شود. این حرکات برای تحریک تکوین ریه و شرطی‌سازی عضلات تنفسی ضروری هستند. در هنگام تولد با آغاز تنفس، بیشتر مایع به سرعت توسط مویرگ‌های خونی و لنفاوی جذب می‌شود و احتمالاً مقدار کمی از طریق نای و برونش‌ها در هنگام زایمان خارج می‌گردد. وقتی مایع از کیسه‌های آلوئولی جذب می‌شود، سورفاکتانت به صورت یک پوشش فسفولیپیدی بر روی غشاء سلول‌های آلوئولی باقی می‌ماند. وقتی هوا در طی اولین تنفس وارد آلوئول‌ها می‌شود، سورفاکتانت از ایجاد کشش سطحی بالا در محل برخورد هوا و آب (خون) ممانعت می‌کند. بدون لایه سورفاکتانت چرب، آلوئول‌ها در طی بازدم بر روی هم می‌خوابند (آتلکتازی [atelectasia]).

حرکات تنفسی بعد از تولد هوا را وارد ریه‌ها می‌کنند. ریه‌ها متسع شده و حفره جنب را پر می‌کنند. اگر چه آلوئول‌ها از نظر اندازه بزرگ می‌شوند، اما بزرگ‌شدن ریه‌ها بعد از تولد، اساساً به افزایش تعداد برونشیول‌های تنفسی و آلوئول‌ها وابسته است. تخمین زده شده است که تنها یک‌ششم تعداد آلوئول‌های بالغین هنگام تولد وجود دارد. باقی‌مانده آلوئول‌ها در طی ۱۰ سال اول بعد از تولد، با تشکیل ممتد آلوئول‌های ابتدایی جدید شکل می‌گیرند.

اپی‌تلیومی و اندوتلیومی، سد خونی - هوایی (blood-air barrier) را می‌سازد. آلوئول‌های بالغ (mature alveoli) قبل از تولد وجود ندارند. علاوه بر سلول‌های اندوتلیوم و سلول‌های اپی‌تلیومی آلوئولی پهن، نوع دیگری از سلول‌ها در آخر ماه ششم تکوین می‌یابد. این سلول‌ها، سلول‌های اپی‌تلیومی آلوئولی نوع ۲ نام داشته و سورفاکتانت (surfactant) تولید می‌کنند. سورفاکتانت مایع غنی از فسفولیپید است که توانایی کاهش کشش سطحی را در محل برخورد هوا - آلوئول دارد.

قبل از تولد، ریه‌ها پر از مایعی هستند که حاوی غلظت بالایی از کلرید (chloride)، اندکی پروتئین، مقداری موکوس که از غدد برونش‌یال ترشح شده و سورفاکتانت (که از سلول‌های اپی‌تلیومی آلوئولی [نوع ۲] منشأ گرفته‌اند)، می‌باشد. مقدار سورفاکتانت مایع، به ویژه در طی ۲ هفته آخر قبل از تولد افزایش می‌یابد.

به دلیل اینکه غلظت سورفاکتانت طی هفته ۳۴ حاملگی افزایش می‌یابد، مقداری از این فسفولیپید وارد مایع آمنیون شده و بر روی ماکروفاژهای حفره آمنیون عمل می‌کند. شواهد نشان می‌دهد که پس از فعال‌شدن، ماکروفاژها از طریق کوریون مهاجرت کرده و وارد رحم می‌شوند و در آنجا شروع به تولید پروتئین‌های دستگاه ایمنی [که شامل اینترلوکین ۱ بتا (interleukin-1b [IL-1b]) هستند، می‌کنند. تنظیم افزایش این پروتئین‌ها منجر به افزایش تولید پروستاگلاندین‌ها که باعث انقباض رحم می‌گردد، می‌شود. بنابراین ممکن است پیام‌هایی از

نکات بالینی

سورفاکتانت به ویژه برای بقای نوزاد زودرس (premature infant) حیاتی است. وقتی سورفاکتانت کافی نباشد، کشش سطحی محل برخورد هوا - آب (خون) زیاد می‌شود، در نتیجه خطر روی هم خوابیدن آلوئول‌ها در هنگام بازدم افزایش می‌یابد. در نتیجه این اتفاق، سندرم زجر تنفسی (respiratory distress syndrome: RDS) به وجود می‌آید. این بیماری یک دلیل شایع مرگ نوزادان زودرس است. در این موارد، آلوئول‌هایی که به طور نسبی بر روی هم خوابیده‌اند، حاوی مایعی هستند که دارای محتوای بالای پروتئینی، تعداد زیادی غشاء هیالین (hyaline membrane) و اجسام تیغه‌ای (lamellar bodies) که احتمالاً از لایه سورفاکتانت مشتق شده‌اند، می‌باشد. RDS که قبلاً تحت عنوان **بیماری غشاء هیالین (hayline membrane disease)** هم شناخته می‌شد، تقریباً باعث مرگ ۲۰ درصد از نوزادان می‌شود. درمان نوزادان زودرس با سورفاکتانت مصنوعی و همچنین درمان مادران با زایمان زودرس توسط گلوکوکورتیکوئیدها (glucocorticoids) جهت تحریک تولید سورفاکتانت، میزان مرگ و میر ناشی از RDS را کاهش داده است.

اگرچه خیلی از ناهنجاری‌های ریه و درخت برونشیا توصیف شده‌اند (به عنوان مثال نای انتها بسته همراه با عدم

وجود ریه‌ها و آژنزی یک ریه)، ولی بسیاری از این ناهنجاری‌های عمده نادر هستند. تقسیمات غیرطبیعی درخت برونشیا شایع‌تر است. برخی از این تقسیمات منجر به ایجاد لوبول اضافی می‌شوند. این تنوع درخت برونشیا اهمیت عملکردی اندکی دارند، اما ممکن است طب برونکوسکوپی باعث ایجاد مشکلات غیرقابل پیش‌بینی شوند.

مورد جالب‌تر، لوب‌های نابجای ریه (ectopic lung lobes) هستند که یا از نای و یا از مری منشأ می‌گیرند. اعتقاد بر این است که این لوب‌ها از جوانه‌های تنفسی اضافه پیشین روده تشکیل می‌شوند که مستقل از دستگاه تنفسی اصلی تکوین می‌یابند.

مواردی که از نظر بالینی مهم‌ترین هستند، **کیست‌های مادرزادی ریه** می‌باشند که در اثر گشادشدن برونشول‌های انتهایی یا برونشول‌های بزرگ‌تر ایجاد می‌شوند. این کیست‌ها ممکن است کوچک و متعدد باشند و در تصویر رادیوگرافی به ریه ظاهر لانه زنبوری بدهند و یا ممکن است این کیست‌ها به یک یا چند کیست بزرگتر محدود شوند. ساختمان‌های کیستیک ریه به سختی تخلیه شده و مکرراً منجر به بروز عفونت‌های مزمن می‌شوند.

خلاصه

دستگاه تنفسی یک بیرون‌زدگی از دیواره شکمی پیشین روده است. اپی‌تلیوم حنجره، نای، برونش‌ها و آلوئول‌ها از اندودرم منشأ می‌گیرند. بخش‌های غضروفی، عضلانی و همبندی نیز از مزودرم ایجاد می‌شوند. در هفته چهارم تکوین، **دیواره نای - مروی**، نای را از پیشین روده جدا و آن را به دو قسمت تقسیم می‌کند: دیورتیکولوم تنفسی (**جوانه ریوی**) در قدام و مری در خلف. ارتباط بین این دو از طریق **حنجره** برقرار می‌ماند. حنجره از بافت **قوس‌های چهارم و ششم حلقی** منشأ می‌گیرد. جوانه ریوی به دو برونش اولیه تقسیم می‌شود: برونش راست سه برونش ثانویه و سه لوب و برونش چپ دو برونش ثانویه و دو لوب را ایجاد می‌کند. تقسیم‌بندی ناقص پیشین روده توسط دیواره نای - مروی منجر به **آترزی مری و فیستول‌های نایی**

- مروی (TEFs) می‌شود (شکل ۳-۱۴).

بعد از مرحله غده‌ای کاذب (هفته‌های ۱۶-۵) و مرحله کانالیکولار (مجردار شدن) (هفته‌های ۲۶-۱۶)، سلول‌های مکعبی شکل آسترکننده برونشول‌ها، نازک و پهن شده و به سلول‌های اپی‌تلیومی آلوئولی نوع ۱ که ارتباط نزدیکی با مویرگ‌های خونی و لنفاوی دارند، تبدیل می‌شوند. در ماه هفتم، در آلوئول‌های ابتدائی تبادل گاز بین خون و هوا ممکن می‌شود. قبل از تولد ریه پر از مایعی است که حاوی مقدار اندکی پروتئین، موکوس و سورفاکتانت (که از سلول‌های اپی‌تلیومی آلوئولار نوع ۲ ترشح شده و یک پوشش فسفولیپیدی بر روی غشاء آلوئولار تشکیل می‌دهد) می‌باشد. با شروع تنفس، مایع ریه به جز پوشش سورفاکتانت جذب می‌شود. سورفاکتانت با کاهش کشش سطحی در محل برخورد هوا - خون در مویرگ، از

سوالات پرستاری

۱. اولتراسونوگرافی پیش از تولد، پلی‌هیدرامنیوس را نشان داده بود. در زمان تولد، نوزاد مایع زیادی در دهان داشت. چه نقص مادرزادی ممکن است وجود داشته باشد و منشأ جنین‌شناختی آن چیست؟ آیا می‌بایست نوزاد را با دقت از نظر وجود سایر نواقص معاینه کرد؟ چرا؟

۲. نوزادی در ماه ششم بارداری متولد شده و در تنفس مشکل دارد. چرا؟

روی هم خوابیدن آلوتول‌ها در هنگام بازدم جلوگیری می‌کند. عدم وجود سورفاکتانت یا کافی نبودن آن در کودک زودرس، به دلیل روی هم خوابیدن آلوتول‌های اولیه منجر به سندرم رجر تنفسی (RDS) یا بیماری غشاء هیالین می‌شود.

رشد ریه‌ها بعد از تولد با افزایش تعداد برونشیول‌های تنفسی و آلوتول‌ها صورت می‌گیرد نه در اثر افزایش اندازه آلوتول‌ها. در طی ۱۰ سال اول بعد از تولد، آلوتول‌های جدیدی تشکیل می‌شوند.

دستگاه گوارش



درون ریز پانکراس (لوزالمعده) تمایز می‌یابد. استرومای (بافت همبند) غدد از مزودرم احشایی مشتق می‌شود. عضلات، بافت همبند و صفاق دیواره دستگاه گوارش هم از مزودرم احشایی تمایز می‌یابند.

■ تنظیم مولکولی تکوین لوله گوارش

تمایز مناطق مختلف لوله گوارش به اجزای متفاوت، زمانی اتفاق می‌افتد که چین‌های طرفی بدن، دو سمت لوله گوارش را به یکدیگر نزدیک می‌کنند (شکل‌های ۱۵-۲ و ۱۵-۳). اختصاصی شدن با شیب غلظتی اسید رتینوئیک (RA) از حلق (کمتر در معرض RA است و یا اصلاً در معرض RA نیست) تا کولون (که بیشترین غلظت RA در آن وجود دارد) صورت می‌گیرد. این شیب RA باعث بیان عوامل رونویسی در نواحی مختلف لوله گوارش می‌شود. بنابراین *SOX2*، تمایز مری و معده، *PDX1* تمایز دئودنوم، *CDXC* تمایز روده کوچک و *CDXA* تمایز روده بزرگ و رکتوم (راست روده) را تعیین می‌کند (شکل ۱۵-۲A). این الگوی اولیه توسط عملکرد متقابل بین اندودرم و مزودرم احشایی مجاور لوله گوارش تثبیت می‌شود (شکل ۱۵-۲B-D). این برهم‌کنش اپی‌تلیومی - مزانشیمی توسط بیان ژن *SHH* *SONIC HEDGEHOG* در سرتاسر لوله گوارش آغاز می‌گردد. *SHH* باعث تنظیم افزایشی عواملی در مزودرم می‌شود که تعیین کننده نوع ساختمانی است که از لوله گوارش تشکیل خواهند شد (مثل معده، دئودنوم، روده باریک و غیره). برای مثال، در محدوده دمی میان روده و کل پسین روده، بیان *SHH* موجب بیان تودرتوی ژن‌های *HOX* در مزودرم می‌شود (شکل ۱۵-۲D). زمانی که مزودرم توسط این کد متمایز

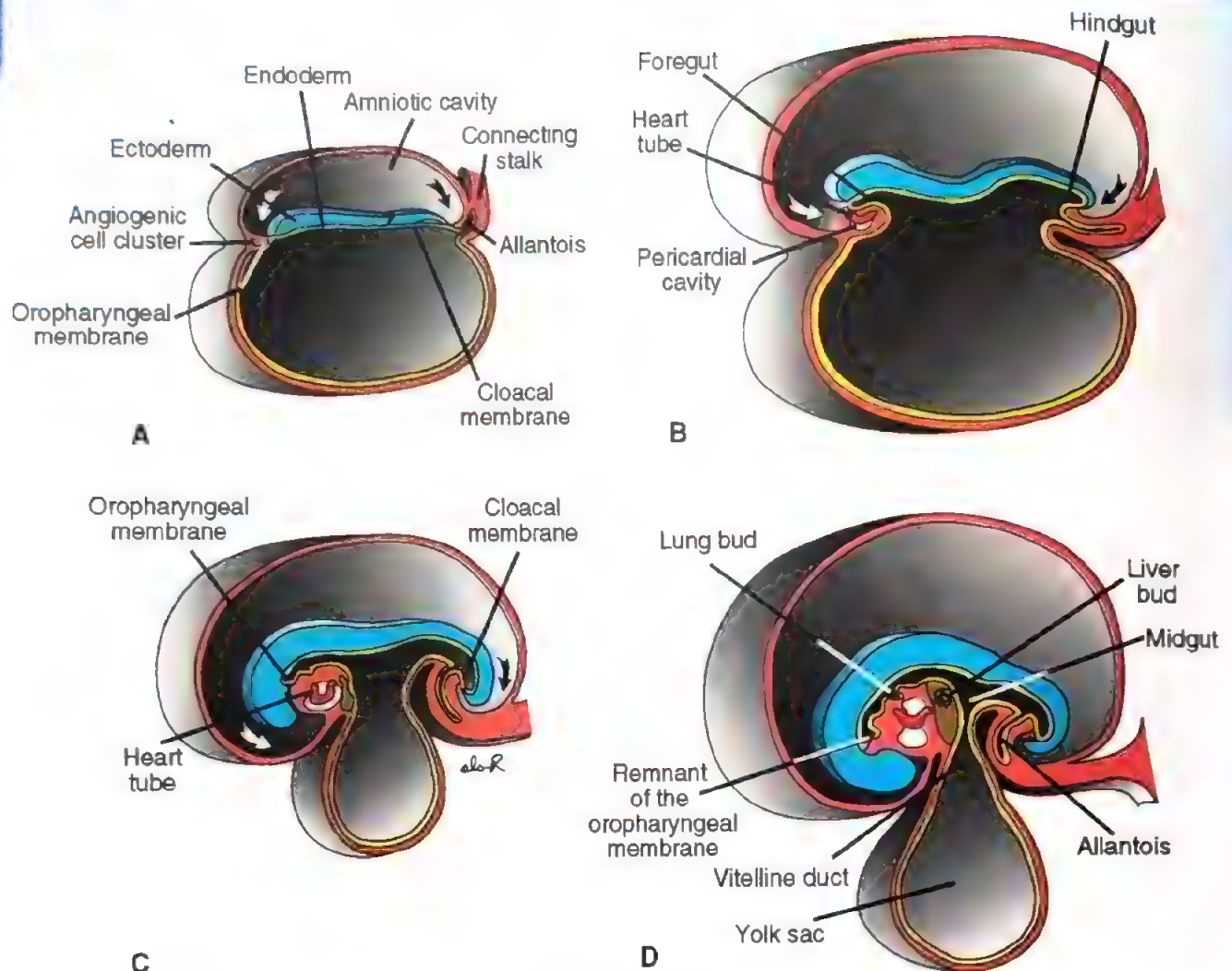
■ تقسیمات لوله گوارش

در اثر چین خوردگی‌های سری - دمی و طرفی رویان، قسمتی از اندودرم منشأ گرفته در طی گاسترولاسیون وارد بدن رویان می‌شود تا لوله گوارش ابتدائی (primitive gut) را بسازد. کیسه زرده (yolk sac) و آلانتوئیس (allantois)، در خارج از بدن رویان باقی می‌مانند (شکل ۱۵-۱A-D).

در بخش‌های سری و دمی رویان، انتهای لوله گوارش ابتدایی بسته بوده و به ترتیب پیشین روده (foregut) و پسین روده (hindgut) نامیده می‌شوند. بخش میانی یعنی میان روده (midgut) به طور موقت توسط مجرای زرده‌ای (vitelline duct) یا ساقه زرده (yolk stalk) به کیسه زرده متصل باقی می‌ماند (شکل ۱۵-۱D).

تکوین ابتدایی و مشتقات لوله گوارش ابتدایی به طور معمول در چهار بخش مورد بحث و بررسی قرار می‌گیرد:

- (۱) روده حلقی (pharyngeal gut) یا حلق (pharynx) که از غشای دهانی - حلقی تا دیورتیکولوم تنفسی امتداد می‌یابد و قسمتی از پیشین روده است؛ این قسمت در تکوین سر و گردن اهمیت دارد و در فصل ۱۷ مورد بررسی قرار خواهد گرفت.
- (۲) بقیه پیشین روده که در قسمت دمی‌تر لوله حلقی قرار گرفته و تا بیرون‌زدگی کبد امتداد می‌یابد. (۳) میان روده که از قسمت دمی جوانه کبدی شروع می‌شود و تا محل تقاطع دوسوم راست و یک‌سوم چپ کولون عرضی در فرد بالغ امتداد می‌یابد.
- (۴) پسین روده که از یک‌سوم چپ کولون عرضی تا غشای کلواک ادامه می‌یابد (شکل ۱۵-۱). اندودرم، آستر اپی‌تلیومی دستگاه گوارش را تشکیل می‌دهد و به سلول‌های خاص (یعنی پارانشیم) غدد مثل هیپاتوسیت‌ها و سلول‌های برون ریز و



شکل ۱-۱۵. مقاطع سائیتال از رویان در مراحل مختلف تکوین که نشان‌دهنده تأثیر چین‌خوردگی‌های سری - دمی و طرفی در موقعیت حفره آسترشده توسط اندودرم می‌باشد. به شکل‌گیری پیشین روده، میان روده و پسین روده توجه کنید. A. رویان پیش از تشکیل سومیت. B. رویان با هفت سومیت. C. رویان با ۱۴ سومیت. D. پایان ماه اول.

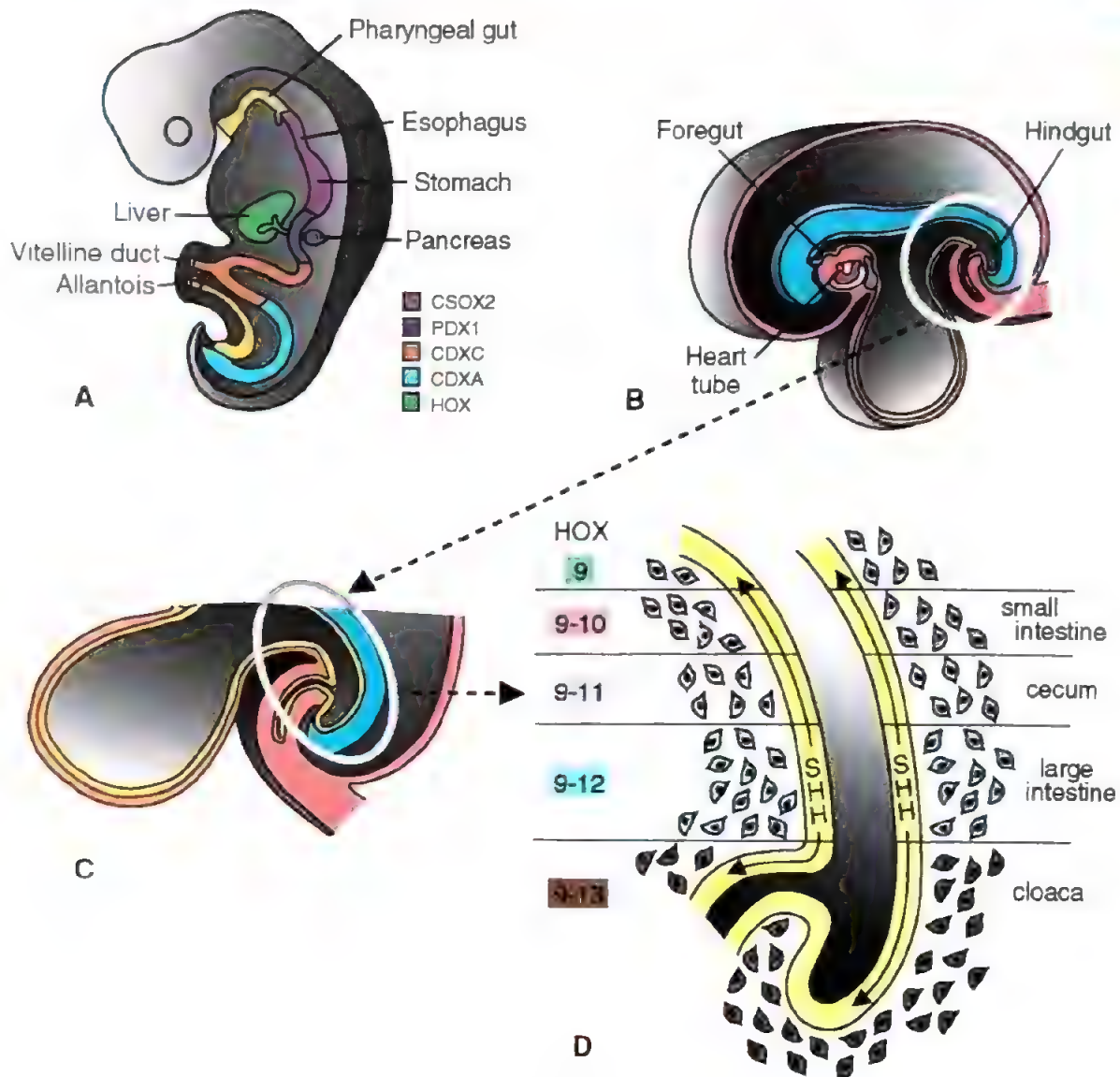
نهایت، ارگان‌هایی مثل پانکراس و کولون‌های صعودی و نزولی که در ابتدا داخل صفاقی بودند ولی بعداً به جدار خلفی بدن می‌چسبند، **خلف صفاقی ثانویه** گفته می‌شوند. شواهد اخیر نشان داده‌اند که این مفاهیم و تعاریف صحیح نیستند. در نتیجه، نیاز به یک درک جدیدی از جنین‌شناسی مزانترو و صفاق و ارتباط آنها با ارگان‌های شکم است.

در ابتدا پیشین روده، میان روده و پسین روده تماس زیادی با مزانشیم دیواره خلفی شکم دارند (شکل ۳-۱۵). اما با رسیدن به هفته پنجم، این پل ارتباطی باریک می‌شود و قسمت دمی پیشین روده، میان روده و قسمت اعظمی از پسین روده توسط **روده‌بند پشتی (dorsal mesentery)** از دیواره شکم آویزان می‌گردد (شکل‌های ۳-۱۵ و ۴-۱۵). این مزانترو مجموعه‌ای

شد، سپس اندودرم را برای تشکیل اجزای مختلف میان روده و پسین روده (روده کوچک، سکوم، کولون و کلواک) القا می‌کند (شکل ۲-۱۵).

■ مزانتروها

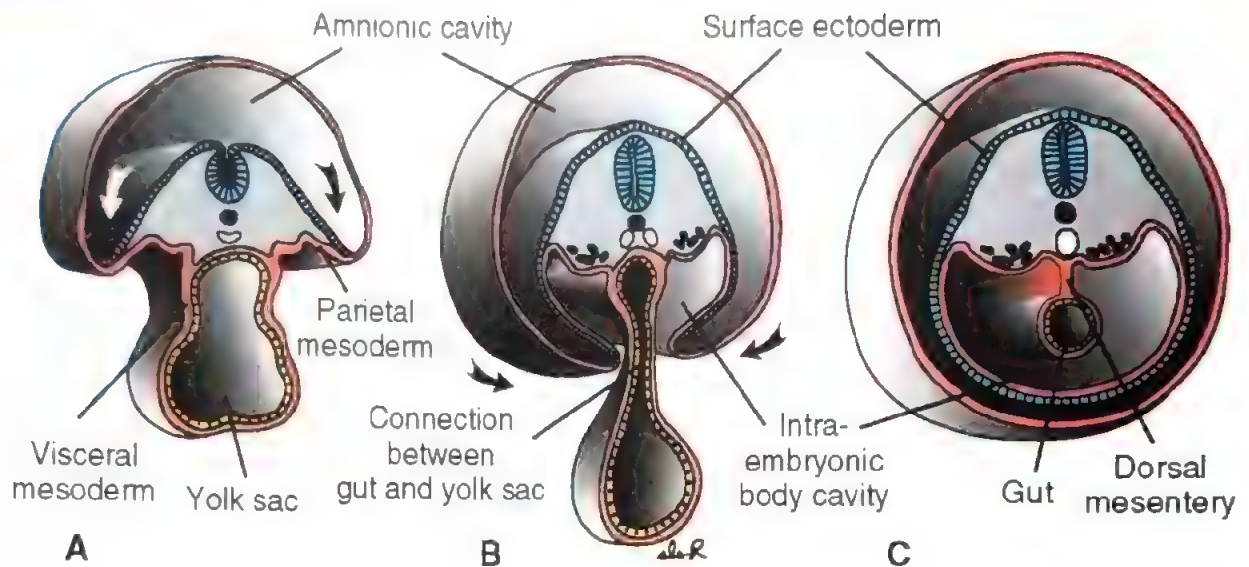
قبلاً تصور بر این بود که **روده‌بند (mesentery)** یک دو لایه صفاقی است که یک ارگان را دربر گرفته و آن را از دیواره خلفی شکم آویزان کرده است. چنین ارگان‌های آویزان شده، داخل **صفاقی (intraperitoneal)** نامیده می‌شدند. در حالی که ارگان‌هایی که در خلف آستر صفاقی جدار هستند (مثل کلیه‌ها)، **خلف صفاقی (retroperitoneal)** محسوب می‌شدند. در



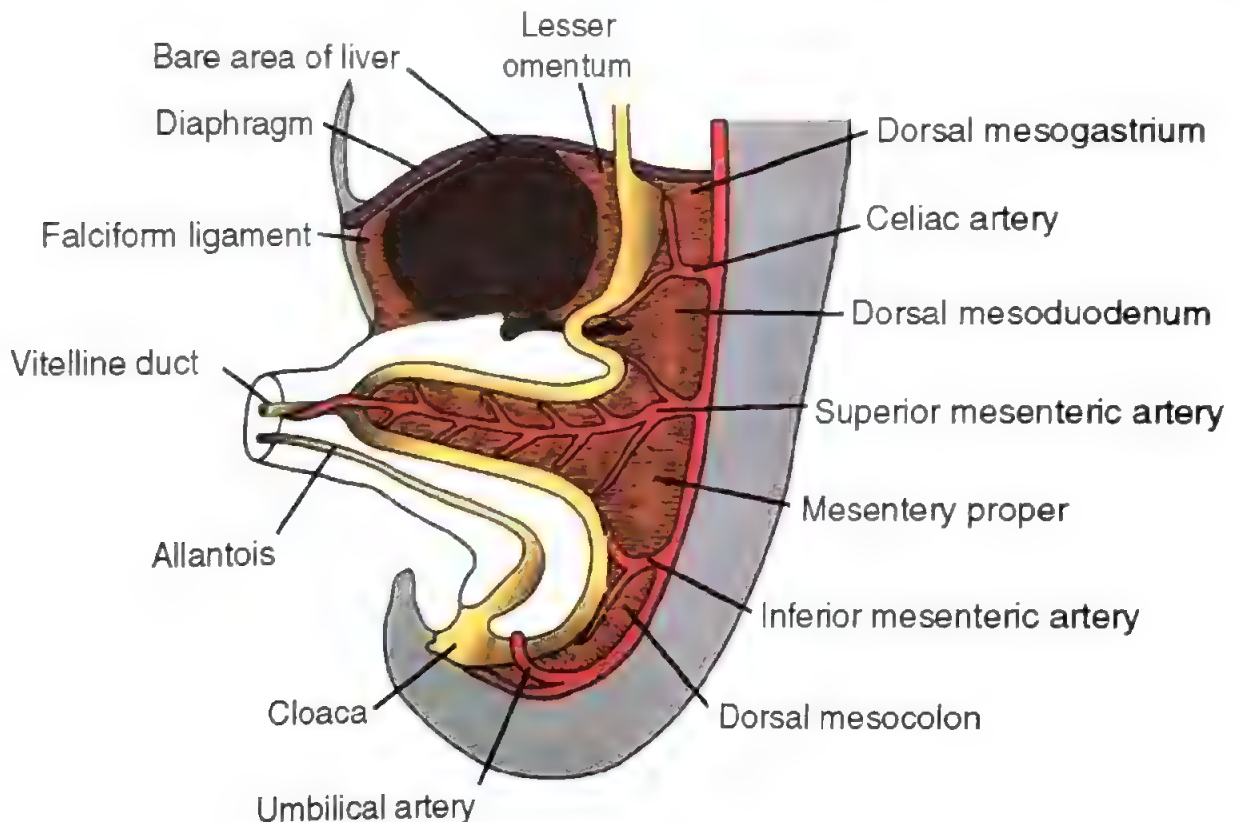
سک ۲ ۱۵ دیاگرام های نشان دهنده تنظیم مولکولی تکوین لوله گوارش. ۱. دیاگرام نمای کدهای رنگی نشان دهنده ژن هایی است که مسئول تمایز مناطق مختلف لوله گوارش به مری، معده، دئودنوم و غیره هستند. D-B این دیاگرام نشان دهنده نمونه ای از نواحی میان روده و پسین روده است و حاکی از چگونگی تمایز اولیه لوله گوارش می باشد. این تثبیت ژنی توسط برهم کنش های اپی تلیومی - مزانشیمی بین اندودرم لوله گوارش و مزودرم احشایی (اسپلانکتیک) اطراف آن صورت می گیرد. سلول های اندودرم فرآیند تثبیت را با ترشح SHH آغاز می کنند. SHH منجر به بیان تو در توی ژن های *HOX* در مزودرم می شود. این برهم کنش باعث ایجاد آبشار ژنی می شود که تمایز هر قسمت از لوله گوارش را همان طور که در نماهای روده بزرگ و روده کوچک نشان داده شده است، تنظیم می کند.

ناحیه را به خود می گیرد: **معددهند پشتی** (dorsal mesogastrium)، **چادرینه بزرگ** (greater omentum)، **مزودئودنوم** (mesoduodenum)، **مزانترا اصلی** (mesentery proper) در محل روده کوچک، **مزوکولون** (mesocolon)، **مزوآپاندیس** (mesoappendix)، **مزوسیگموئید** (mesosigmoid) و **مزورکتوم** (mesorectum). در برخی نواحی، این مزانترا از جدار خلفی تا

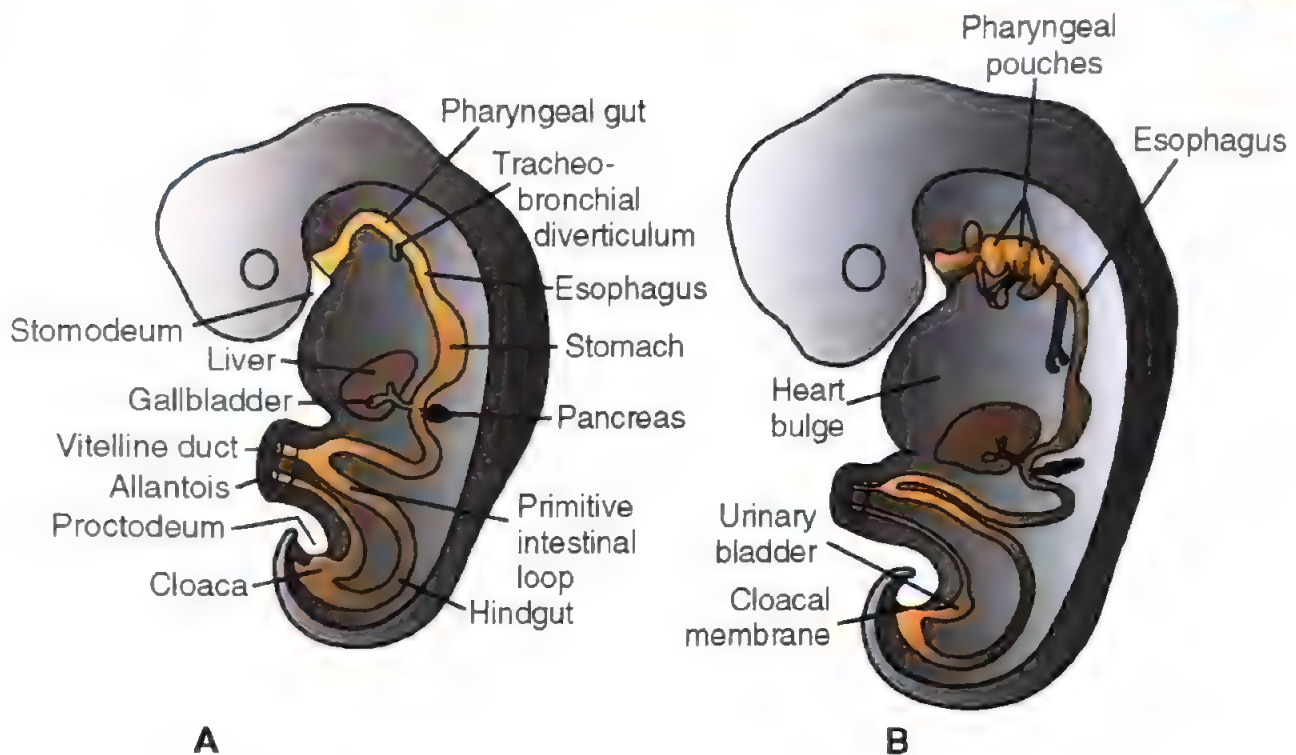
از بافت همبند است که لوله گوارش و مشتقات آن را در موقعیت های آناتومیک طبیعی خود نگه می دارند. در شکم، مزانترا پشتی از بخش تحتانی مری تا رکتوم، به صورت یک **صفحه** **متحد** (continuous sheet) از بافت متصل به جدار خلفی بدن امتداد می یابد. این مزانترا محل عبوری برای عروق خونی، لنفاتیک ها و اعصاب لوله گوارش و مشتقات آن فراهم می کند. مزانترا پشتی در نواحی مختلف لوله گوارش، اسم آن



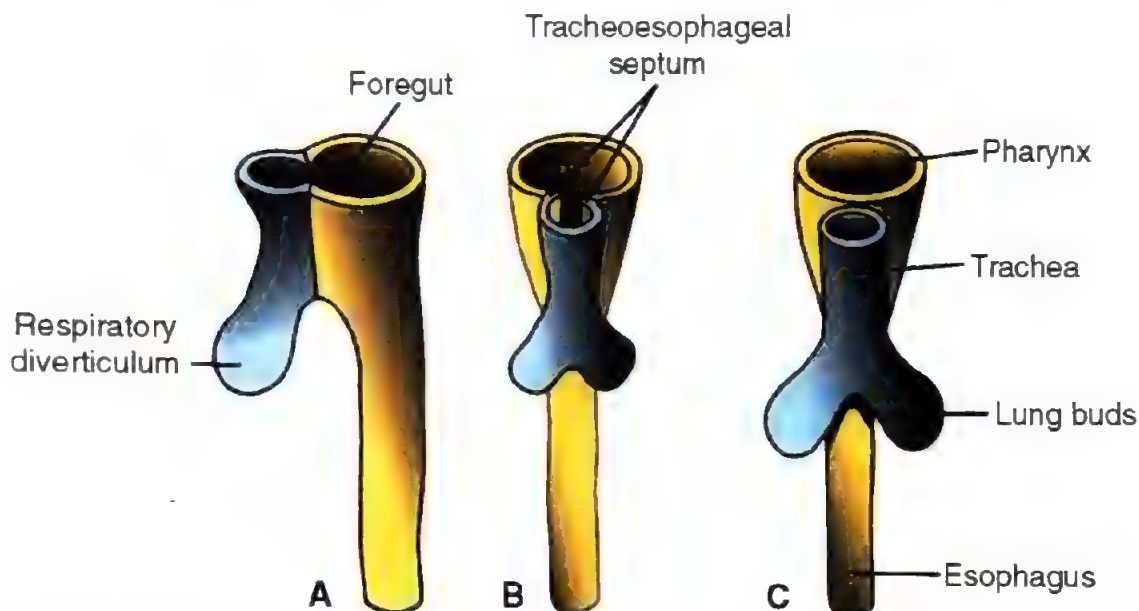
شکل ۳-۱۵. مقاطع عرضی از رویان در مراحل مختلف تکوین. ۱. حفره داخل رویانی که توسط لایه‌های جداری و احشایی مزودرم صفحه جانبی محدود شده است، ارتباط بازی با حفره خارج رویانی دارد. ۲. حفره داخل رویانی در حال از دست دادن ارتباط عریض خود با حفره خارج رویانی است. ۳. در انتهای هفته چهارم، لایه‌های مزودرم احشایی در خط وسط به هم متصل می‌شوند و یک غشای دولایه‌ای (مزانترا پستی) بین دو نیمه راست و چپ حفره بدن می‌سازند. مزانترا شکمی فقط در ناحیه دیواره عرضی (در شکل نشان داده نشده است) وجود دارد.



شکل ۴-۱۵. مزانترهای پستی و شکمی ابتدایی. کبد توسط رباط داسی شکل و چادرینه کوچک به ترتیب به دیواره شکمی (ventral abdominal wall) شکم و معده متصل می‌شود. شریان مزانتراک فوقانی در مزانترا اصلی طی مسیر می‌کند و تحت عنوان شریان زرده‌ای به سمت کیسه زرده امتداد می‌یابد.



شکل ۵-۱۵ رویان‌ها در هفته چهارم (۱) و هفته پنجم (B) تکوین که نشان‌دهنده تشکیل لوله گوارش و بخش‌های مختلفی است که از لایه زایای اندودرم منشأ می‌گیرند.



شکل ۶-۱۵. مراحل متوالی تکوین دیورتیکولوم تنفسی و مری در طی دیواره‌بندی و تقسیم‌شدن پیشین روده. ۱. در انتهای هفته سوم (نمای طرفی). B، C. در طول هفته چهارم (نمای شکمی).

آنها کوتاه می‌شود. زمانی که مزانتر به جدار خلفی متصل می‌شود (در جدار خلفی ادغام می‌شود)، یک لایه فاسیایی به نام فاسیای تالت (Toldt fascia) بین صفاق احشایی و صفاق جداری پوشاننده جدار خلفی بدن تشکیل می‌شود.

بخشی از لوله گوارش مثل مزانتر اصلی برای روده کوچک یا مزانتر برای کولون عرضی امتداد پیدا کرده است. ولی در نواحی دیگر، زمانی که یک ارگان یا بخش از یک ارگان مثل کولون صعودی و کولون نزولی به جدار خلفی بدن می‌چسبند، مزانتر

صفاق جداري (parietal peritoneum) را می‌سازد. انعطاف‌های صفاقی (peritoneal reflections) [قبلاً رباط‌های صفاقی نامیده می‌شدند] موقعیت تشکیل می‌شوند که صفاق فاصله بین ارگان سطوح درونی جدار خلفی شکم را پل می‌زند. برای مثال، انعطاف‌های کرونری و سه‌گوش (coronary and triangular reflections) روی سطح کبد یا انعطاف طحالی - کلیوی (lineorenal reflection) بین طحال و کلیه چپ. دانستن آناتومی این انعطاف‌ها در حین جراحی جهت ایجاد صفحات برش و برداشتن ارگان‌ها و یا پیدا کردن دسترسی به فضاها و حفرات همراه با ارگان‌های مختلف، مهم است.

■ پیشین روده

مری

در حدود هفته چهارم، دیورتیکولوم تنفسی (جوانه ریوی) در دیواره شکمی پیشین روده در مرز روده حلقی، ظاهر می‌شود (شکل ۵-۱۵). دیواره نایی - مروی (tracheoesophageal septum) به طور تدریجی این دیورتیکولوم را از قسمت پشتی پیشین روده جدای می‌کند (شکل ۶-۱۵). به این طریق، پیشین روده به دو بخش تقسیم می‌شود: در بخش شکمی، پیش‌ساز دستگاه تنفسی (فصل ۱۴ را ببینید) در بخش پشتی، مری.

مزانتیر شکمی (ventral mesentry) از مزانشیم دیواره عرضی (septum transversum) مشتق می‌شود. رشد کبد به درون دیواره عرضی، مزانتیر شکمی را به دو قسمت تقسیم می‌کند: (۱) معده‌بند شکمی (ventral mesogastrium) یا چادرینه کوچک (lesser omentum) که از معده و بخش پروگزیمال دئودنوم به سمت کبد کشیده شده است؛ (۲) رباط داسی‌شکل (falciform ligament) که از کبد به سمت دیواره شکمی بدن امتداد می‌یابد (شکل ۴-۱۵). مزانتیر شکمی در امتداد مزانتیر پشتی است. این حقیقت که مزانتیر پشتی یک ساختار ممتد است و در امتداد با مزانتیر شکمی قرار می‌گیرد، به لحاظ بالینی زمانی که جراح تومورها یا ارگان‌ها را در حفره شکم برش زده و خارج می‌کند، بسیار مهم است. به طور مشابهی، این حقیقت که یک صفحه فاسیایی (fascial plane) [فاسیای تالت] بین صفاق احشایی و جداري برای ارگان‌هایی که به جدار خلفی بدن می‌چسبند، وجود دارد نیز برای جراحی‌های این ارگان‌ها جهت درک مسیرهای گسترش عفونت مهم است.

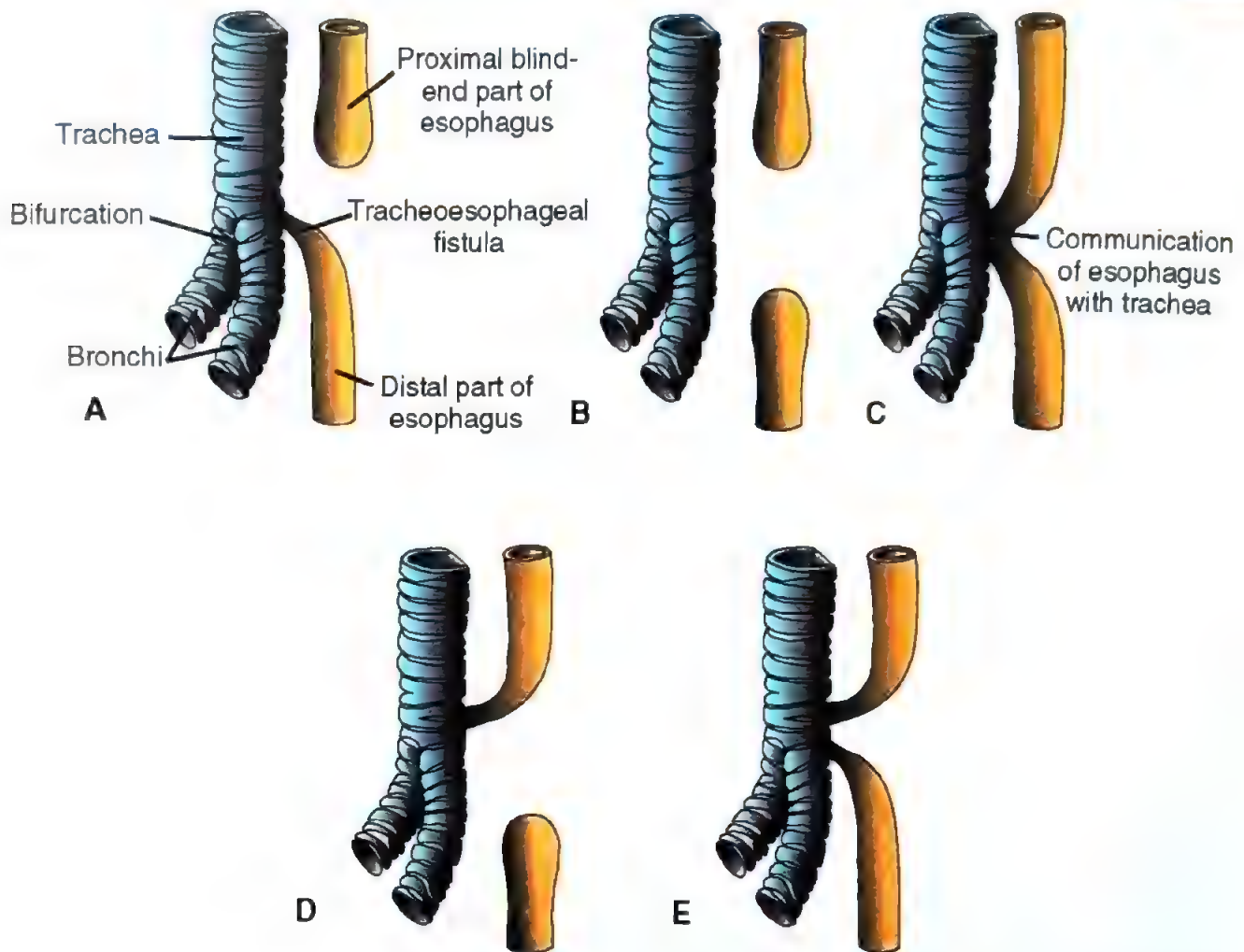
صفاق (peritoneum) یک غشای سروزی ممتد آسترکننده سطح درونی حفره شکم است. صفاق از سطح درونی شکم بر روی احشا برمی‌گردد تا آنها را بپوشاند. لایه‌ای که بر روی احشا قرار دارد، **صفاق احشایی (visceral peritoneum)** ولی لایه‌ای که به جدار شکم متصل می‌باشد،

نکات بالینی

ناهنجاری‌های مری

آترزی مری (esophageal atresia) و/یا فیستول نایی - مروی (tracheoesophageal fistula) یا به دلیل انحراف خود به خودی دیواره نایی - مروی به سمت عقب و یا به دلیل بعضی عوامل مکانیکی که دیواره پشتی پیشین روده را به سمت جلو می‌رانند، به وجود می‌آید. در شایع‌ترین شکل این ناهنجاری، بخش پروگزیمال مری به یک کیسه ته بسته منتهی می‌شود و بخش دیستال آن توسط یک مجرای باریک به بالای محل دو شاخه شدن نای متصل می‌گردد (شکل ۷۸-۱۵). شکل‌های دیگر این نقص در این ناحیه شیوع کمتری دارند (شکل VB-E-۱۵؛ فصل ۱۴ را ببینید). آترزی مری مانع عبور و ورود مایع آمنیوتیک به لوله

گوارش و باعث تجمع مایع اضافی در کیسه آمنیوتیک (پلی‌هیدرآمنیوس) می‌شود. علاوه بر آترزی‌ها، ممکن است لومن مری تنگ شود و باعث ایجاد استنوزیس (تنگی) مری گردد. این حالت معمولاً در یک‌سوم انتهایی مری ایجاد می‌شود. ممکن است استنوزیس به دلیل دوباره کانال‌دار شدن مجدد (recanalization) ناقص، ناهنجاری‌های عروقی و یا حوادثی که جریان خون را به خطر می‌اندازد، ایجاد گردد. گاهی اوقات مری نمی‌تواند به اندازه کافی طویل شود که این حالت نیز باعث بالا کشیدن معده از سوراخ مری در دیافراگم می‌شود. در نتیجه یک فتق شکافی مادرزادی (congenital hiatal hernia) به وجود می‌آید.



شکل ۷-۱۵. انواع آنژی مری و/یا فیستول نایی - مری به ترتیب شیوع: A. ۹۰ درصد؛ B. ۴ درصد؛ C. ۴ درصد؛ D. ۱ درصد؛ E. ۱ درصد.

باقی‌مانده و ریه‌ها را تحت فشار قرار می‌دهد (فصل ۷ را ببینید؛ شکل ۵A-۱۵).

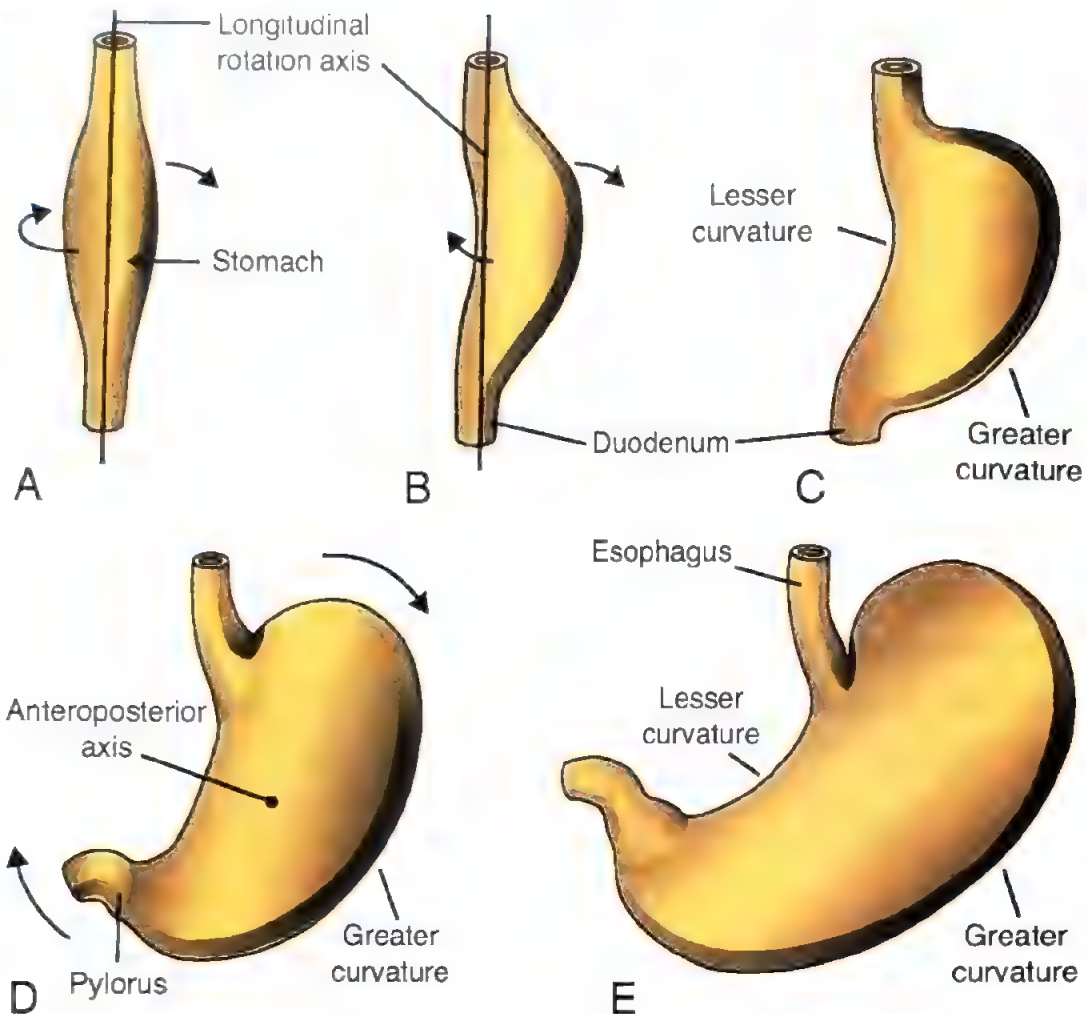
در هفته‌های بعد، بعد از طویل شدن ناحیه مری پیشین روده، به دلیل سرعت‌های متفاوت رشد در مناطق مختلف دیواره آن و تغییرات موقعیت ارگان‌های اطراف، شکل و موقعیت معده تغییر زیادی می‌کند. تغییرات موقعیت معده به راحتی توسط این فرضیه توصیف می‌شوند که معده حول یک محور طولی و یک محور قدامی - خلفی می‌چرخد (شکل ۸-۱۵).

معده ۹۰ درجه در جهت عقربه‌های ساعت حول محور طولی می‌چرخد به طوری که این چرخش باعث می‌شود که کنار چپ معده به سمت جلو و کنار راست آن به سمت عقب جابه‌جا گردد (شکل C-۸A-۱۵). بنابراین عصب واگ چپ که در ابتدا کنار چپ معده را عصب‌دهی می‌کرد، پس از چرخش به دیواره قدامی معده عصب می‌دهد و به همین ترتیب عصب واگ راست دیوار خلفی معده را عصب‌دهی می‌کند. در طی این چرخش،

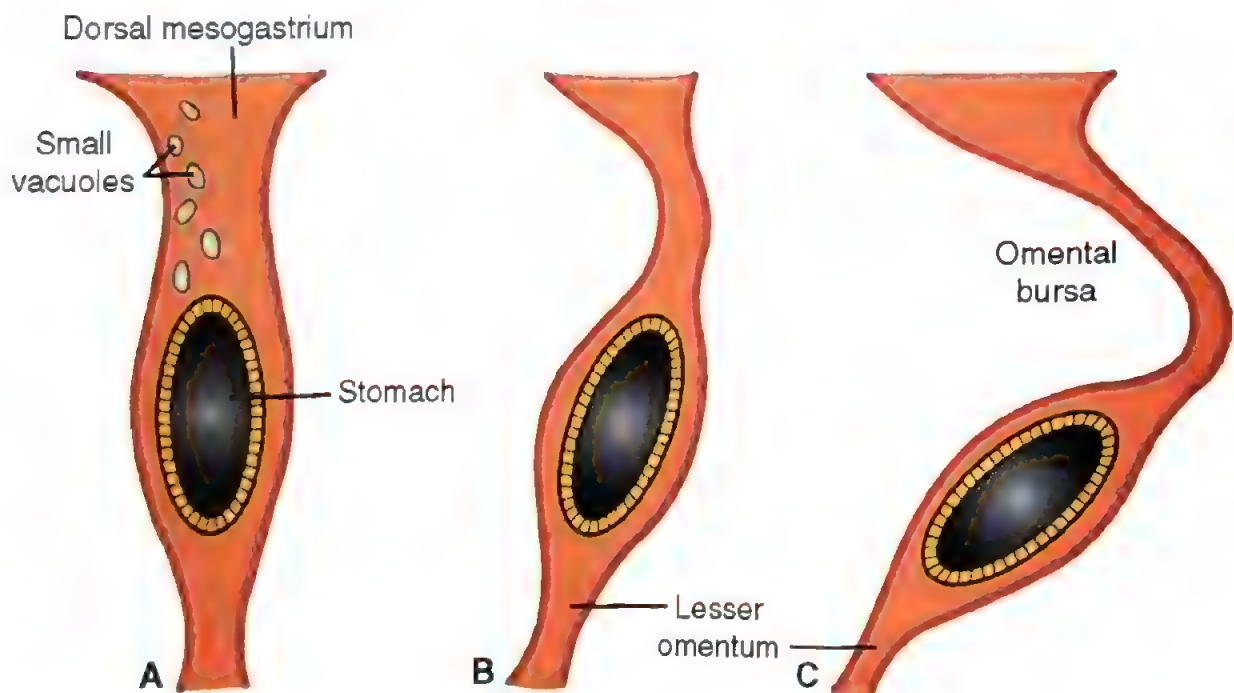
در ابتدا مری کوتاه است (شکل ۵A-۱۵) ولی با نزول قلب و ریه‌ها، طول آن به سرعت افزایش می‌یابد (شکل ۵B-۱۵). پوشش عضلانی که توسط مزانشیم احشایی اطراف ساخته می‌شود، در دوسوم فوقانی مری مخطط است و توسط عصب واگ عصب‌دهی می‌شود، ولی در یک‌سوم تحتانی از نوع عضله صاف بوده و توسط شبکه عصبی اسپلانکتیک (احشایی) عصب‌دهی می‌شود.

معده

در هفته چهارم تکوین، معده (stomach) به شکل یک اتساع دوکی شکل از پیشین روده، تقریباً در مجاورت دیورتیکولوم تنفسی در ناحیه سینه‌ای ابتدائی ظاهر می‌شود. رشد و افزایش طول مری برای جایگیری و موقعیت معده در حفره شکم پایین‌تر از دیافراگم ضروری است. اگر این رشد اتفاق نیفتد، فتق دیافراگمی رخ می‌دهد. به طوری که معده در حفره قفسه سینه



شکل ۸-۱۵. A-C. چرخش معده حول محور طولی از نمای قدامی. D. E. چرخش معده حول محور قدامی - خلفی. به تغییر موقعیت پیلور و کاردیا توجه کنید.



شکل ۹-۱۵. A. مقطع عرضی از یک رویان ۴ هفته‌ای که شکاف‌های بین سلولی در مزوگاستر پشتی را نشان می‌دهد. B. C. شکاف‌ها به هم متصل شده و کیسه چادرینه‌ای (امنتال بورسا) به شکل امتدادی از سمت راست حفره داخل رویانی در پشت معده تشکیل می‌گردد.

بدن، موقعیت نهایی پانکراس را مشخص می کند. در ابتدا، پانکراس به درون مزودئونوم پشتی رشد می کند ولی سرانجام دم پانکراس به داخل مزوگاستر پشتی امتداد می یابد (شکل ۱۵-۱۰A). چون این بخش از مزوگاستر پشتی به دیواره خلفی بدن می چسبد (در آن ادغام می شود)، دم پانکراس بر روی این ناحیه قرار می گیرد (شکل ۱۵-۱۱).

در اثر چرخش معده حول محور قدامی - خلفی خود، مزوگاستر پشتی به سمت پایین برجسته می شود (شکل ۱۵-۱۲). این رشد به سمت پایین ادامه می یابد و یک کیسه دو لایه ای را به وجود می آورد که مثل یک پیش بند جلوی کولون عرضی و قوس های روده کوچک را می پوشاند (شکل ۱۵-۱۳A). این پیش بند دو لایه ای چادرینه بزرگ است که در نهایت لایه های آن برای ایجاد یک صفحه منفرد آویزان از انحنا بزرگ معده با هم ادغام می شوند (شکل ۱۵-۱۳B). همچنین لایه خلفی چادرینه بزرگ با مزانتر کولون عرضی ادغام می گردد (شکل ۱۵-۱۳B).

مزانتر شکمی که شامل چادرینه کوچک و رباط داسی شکل است از مزوگاستر شکمی تشکیل می شوند. خود مزوگاستر شکمی نیز از مزودرم دیواره عرضی به وجود آمده است. وقتی که طناب های کبدی به داخل دیواره رشد می کنند، دیواره نازک می شود تا این ۳ قسمت را بسازد: (۱) صفاق کبد، (۲) رباط داسی شکل که از کبد تا دیواره شکمی بدن امتداد دارد و (۳) چادرینه کوچک که از معده و بخش فوقانی دئودنوم تا کبد امتداد دارد (شکل های ۱۵-۱۴ و ۱۵-۱۵). لبه آزاد رباط داسی شکل حاوی ورید نافی است (شکل ۱۵-۱۰A) که بعد از تولد از بین رفته و رباط گرد کبدی (ligamentum teres hepatis) را می سازد. لبه آزاد چادرینه کوچک که کبد را به دئودنوم (دوازدهه) متصل می کند، ضخیم شده و پایک باب (portal pedicle) را می سازد. پایک باب حاوی مجرای صفراوی، ورید باب و شریان کبدی (سه گانه باب [portal triad]) است. همچنین پایک باب سقف سوراخ اپی پلوئیک وینسلو (epiploic forament of Winslow) را تشکیل می دهد. این سوراخ یک راه ارتباطی باز بین بورس اومنیتال (کیسه کوچک [lesser sac]) با بقیه حفره صفاقی (کیسه بزرگ [greater sac]) است (شکل ۱۵-۱۶).

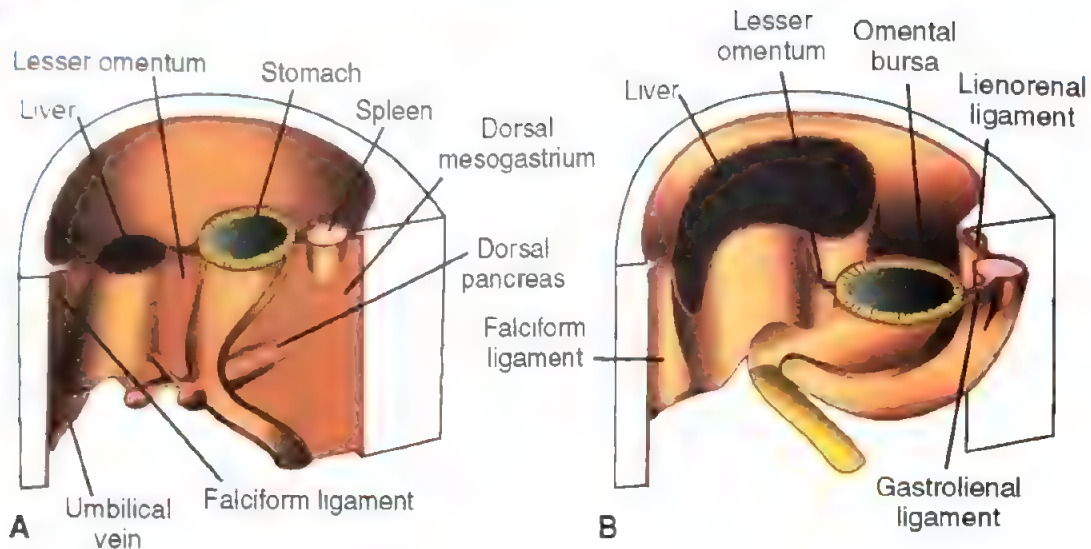
دئودنوم

بخش انتهایی پیشین روده و بخش ابتدایی میان روده، دوازدهه

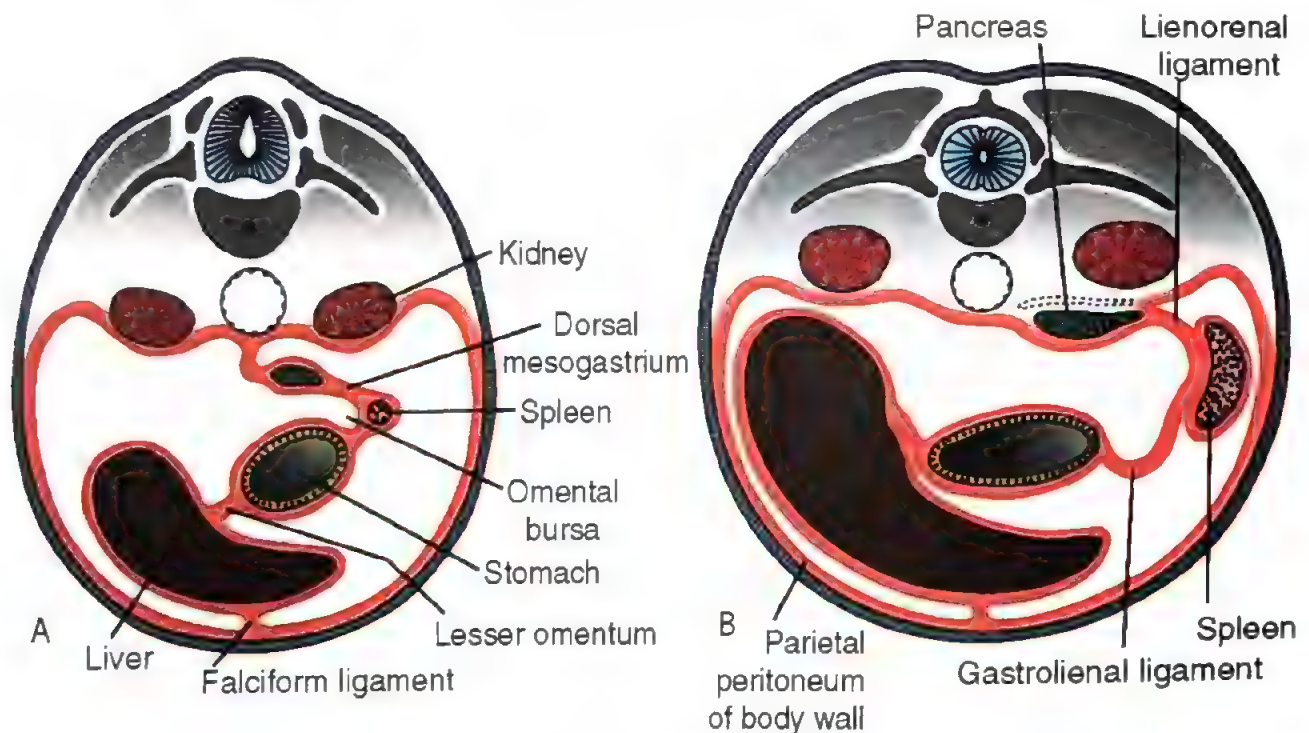
دیواره خلفی اولیه معده سریع تر از قسمت قدامی اولیه رشد می کند و **انحنای بزرگ و کوچک** (greater and lesser curvatures) را به وجود می آورد (شکل ۱۵-۸C).

انتهاهای سری و دمی معده در ابتدا در خط وسط قرار دارند، ولی در اثر رشد بیشتر، معده حول محور قدامی - خلفی می چرخد به طوری که **بخش پیلوریک** (pyloric part) یا دمی معده به سمت راست و بالا و **بخش کاردیال** (cephalic part) یا سری معده به سمت چپ و اندکی پایین حرکت می کند (شکل ۱۵-۸D,E). به این ترتیب معده، موقعیت نهایی خود را کسب می کند و محور آن از بالا و چپ به سمت پایین و راست کشیده می شود.

معده توسط مزوگاستر پشتی به دیواره پشتی بدن و توسط مزوگاستر شکمی (که بخشی از دیواره عرضی است) به دیواره شکمی بدن متصل شده است (شکل های ۱۵-۴ و ۱۵-۹A). در نتیجه رشد کبد به این ناحیه، مزودرم ایجاد کننده مزوگاستر شکمی نازک تر شده و دو بخش مزانتر شکمی را می سازد: (۱) چادرینه کوچک (lesser omentum) که معده را به کبد متصل می کند؛ و (۲) رباط داسی شکل (falciform ligament) که کبد را به جدار شکمی بدن متصل می کند (شکل های ۱۵-۴ و ۱۵-۹A). به علت چرخش و رشد نامتناسب معده، موقعیت اتصالات مزانترهای پشتی و شکمی تغییر می کنند. چرخش حول محور طولی، مزوگاستر پشتی را به سمت چپ می کشاند و فضایی به نام **کیسه چادرینه ای** (omental bursa) یا **کیسه صفاقی کوچک** (lesser peritoneal sac) را در پشت معده ایجاد می کند (شکل های ۱۵-۹ و ۱۵-۱۰). همچنین این چرخش چادرینه کوچک را به سمت راست می کشاند. در هفته پنجم تکوین، همان طور که این فرآیند ادامه پیدا می کند، پیش ساز طحال به صورت تکتیر مزودرمی بین دو لایه مزوگاستر پشتی ظاهر می شود (شکل های ۱۵-۱۰ و ۱۵-۱۱). با ادامه چرخش معده، مزوگاستر پشتی طویل تر می شود و قسمت بین طحال و خط وسط پشتی به سمت چپ رانده شده و توسط یک لایه از فاسیا به صفاق دیواره خلفی شکم می چسبد و در آن ادغام می گردد (فاسیای تالت؛ شکل های ۱۵-۱۰ و ۱۵-۱۱). طحال در ناحیه کلیه چپ توسط **انعطاف طحالی - کلیوی** (lienorenal reflection) به جدار خلفی بدن و توسط **انعطاف معدی - طحالی** (gastrolineal reflection) به معده متصل می شود (شکل های ۱۵-۱۰ و ۱۵-۱۱). طویل شدن و اتصال مزوگاستر پشتی به جدار خلفی



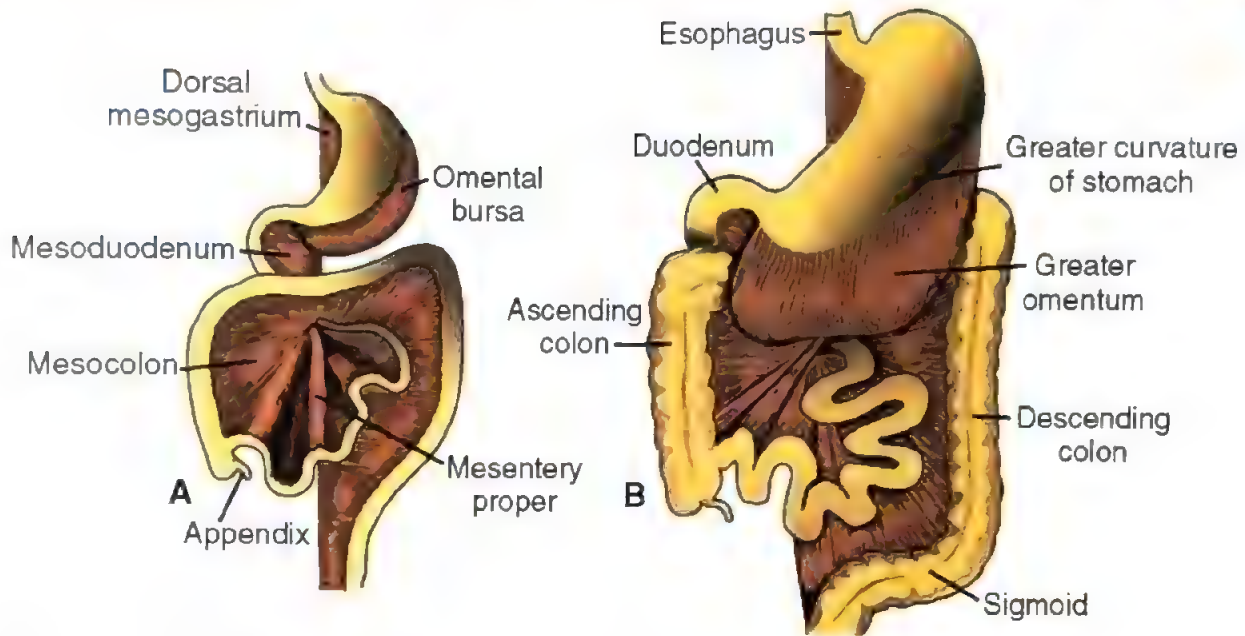
شکل ۱۰-۱۵. موقعیت‌های طحال، معده و پانکراس در انتهای هفته پنجم. به موقعیت طحال و پانکراس در مزوگاستر پشتی توجه کنید. B موقعیت طحال و معده در هفته یازدهم. به نحوه تشکیل کیسه چادرینه‌ای (امنتال بورس) یا کیسه صفای کوچک توجه کنید.



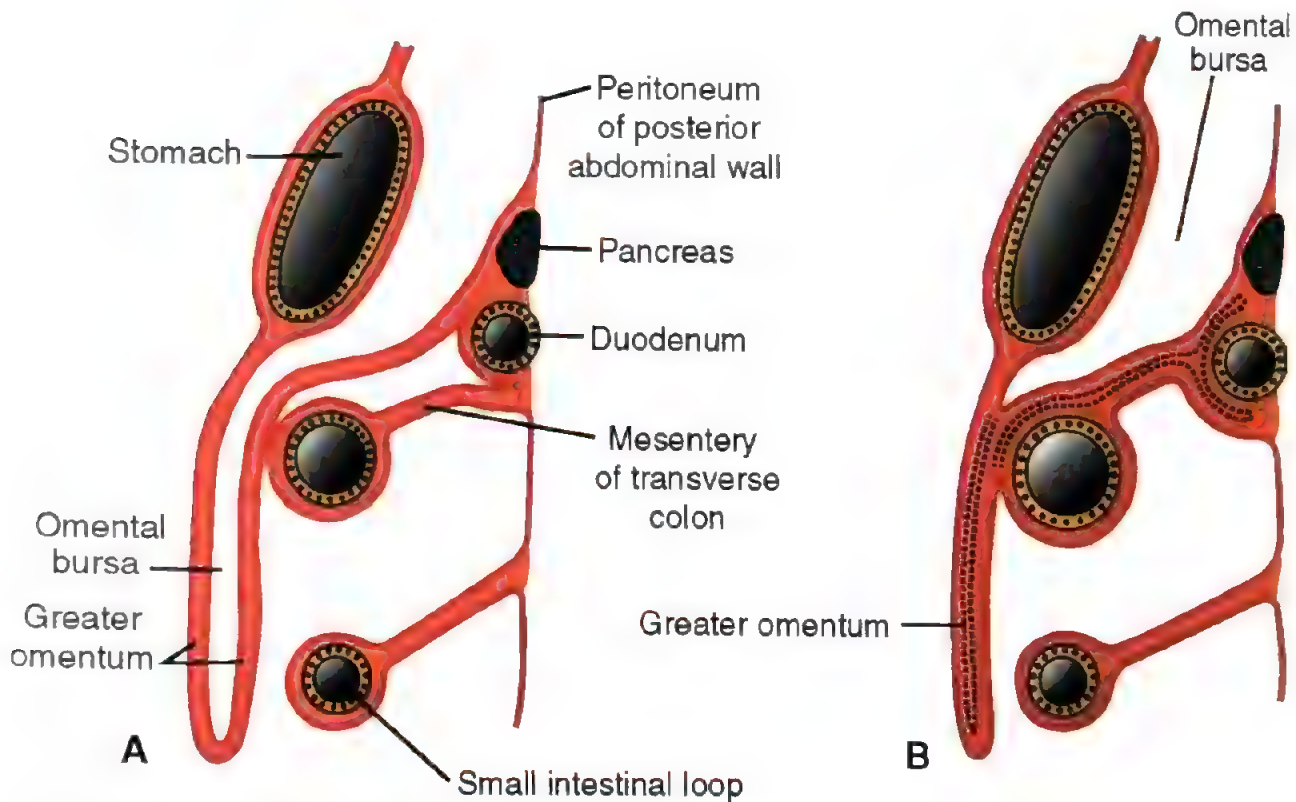
شکل ۱۱-۱۵. مقاطع عرضی از ناحیه معده، کبد و طحال که نحوه تشکیل کیسه صفای کوچک (امنتال بورس)، چرخش معده و موقعیت طحال و قرارگیری دم پانکراس در بین دو لایه مزوگاستر پشتی را نشان می‌دهد. با تکوین بیشتر، پانکراس موقعیت خلف صفای به خود می‌گیرد.

(شکل‌های A ۱۰-۱۵ و ۱۷-۱۵). پانکراس و بخش عمده دئودنوم به صورت اتصال یافته به جدار خلفی بدن باقی می‌مانند. یک بخش کوچک از ناحیه دیستال دئودنوم به نام **کلاهک دئودنوم** (duodenal cap) یک استپاله‌ای از مزاتر را حفظ کرده و به جدار خلفی بدن متصل نمی‌شود. در طی ماه دوم، لومن دئودنوم توسط تکثیر سلول‌های

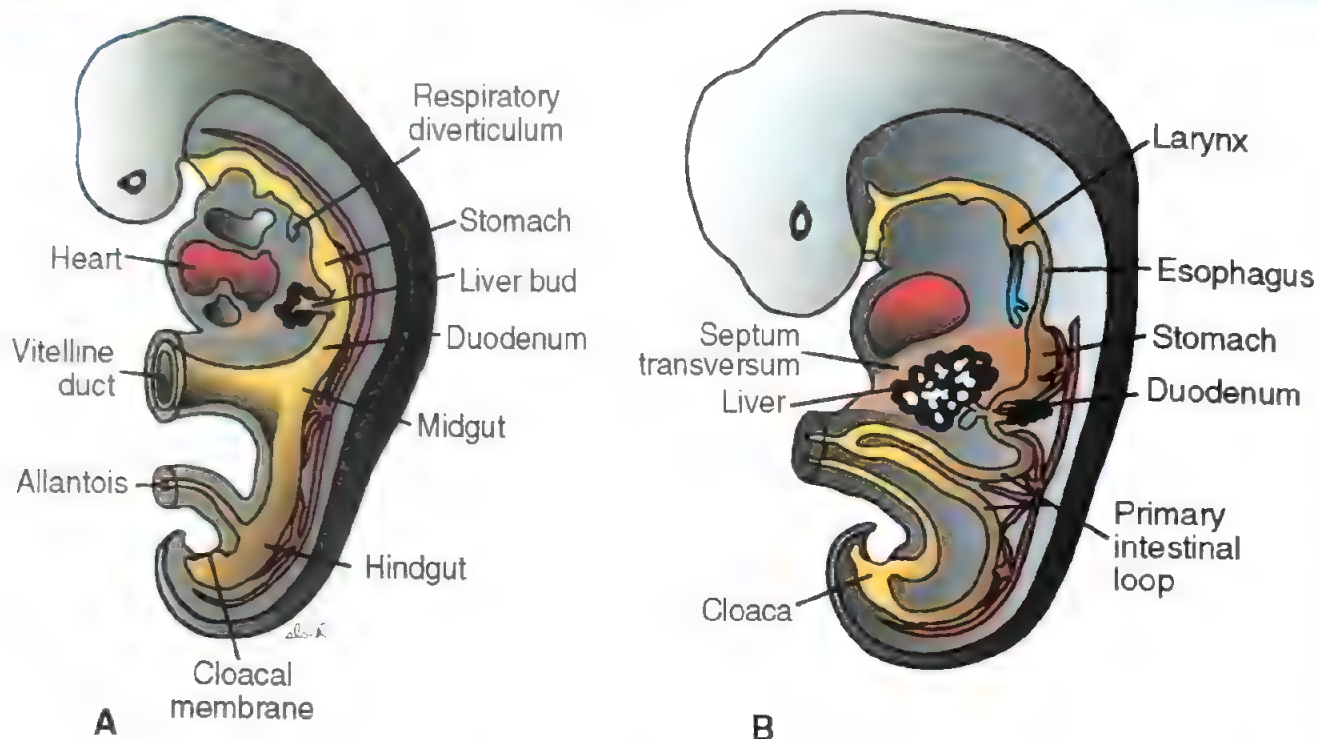
(duodenum) را به وجود می‌آورند. محل اتصال این دو قسمت، بلافاصله در دیستال منشأ جوانه کبدی قرار دارد (شکل‌های ۱۴-۱۵ و ۱۵-۱۵). با چرخش معده، دئودنوم به شکل قوس C شکل در می‌آید و به سمت راست می‌چرخد. این چرخش به همراه رشد سریع سر پانکراس، دئودنوم را از موقعیت ابتدایی آن در خط وسط به سمت راست حفره شکم می‌برد



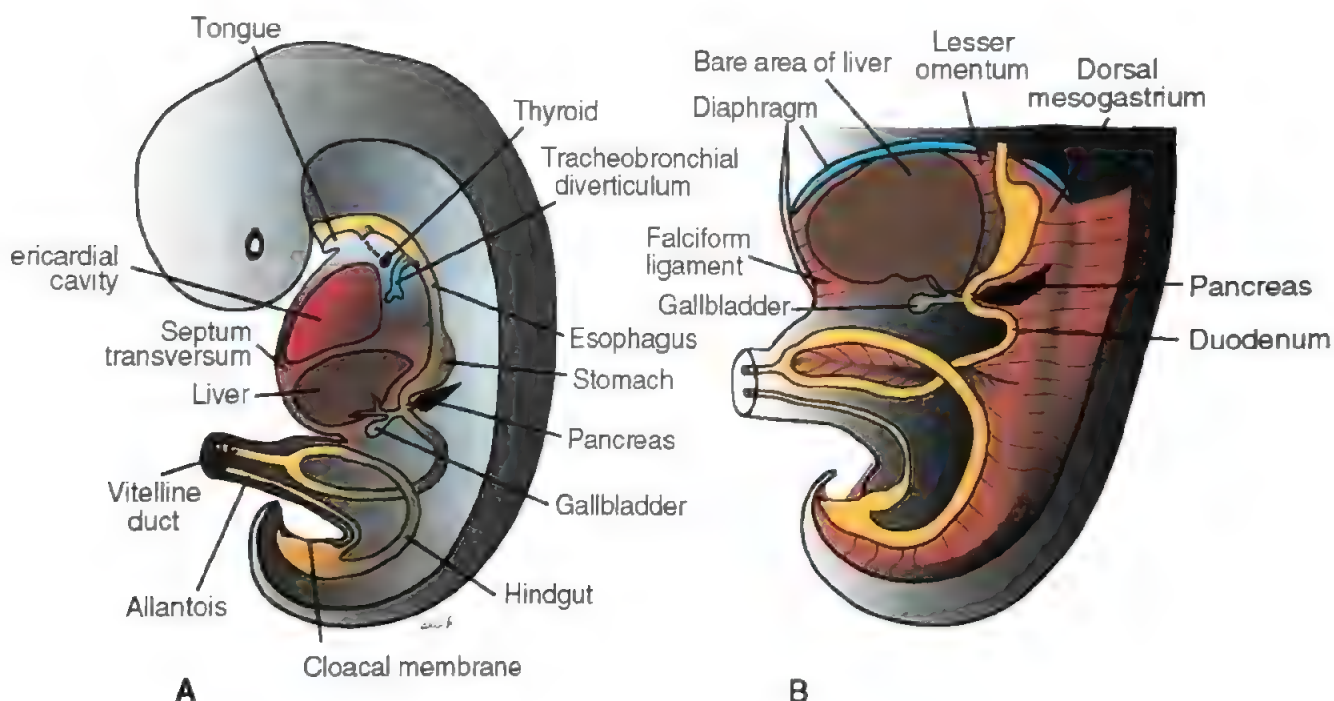
شکل ۱۲-۱۵. A. مشتقات مزانترو پشتی در انتهای ماه سوم. مزوگاستر پشتی در سمت چپ معده برآمدگی پیدا می‌کند و قسمتی از محدوده امتثال بورس (کیسه چادرینه‌ای) را می‌سازد. B. چادرینه بزرگ از انحنا بزرگ معده در جلوی کولون عرضی آویزان می‌شود.



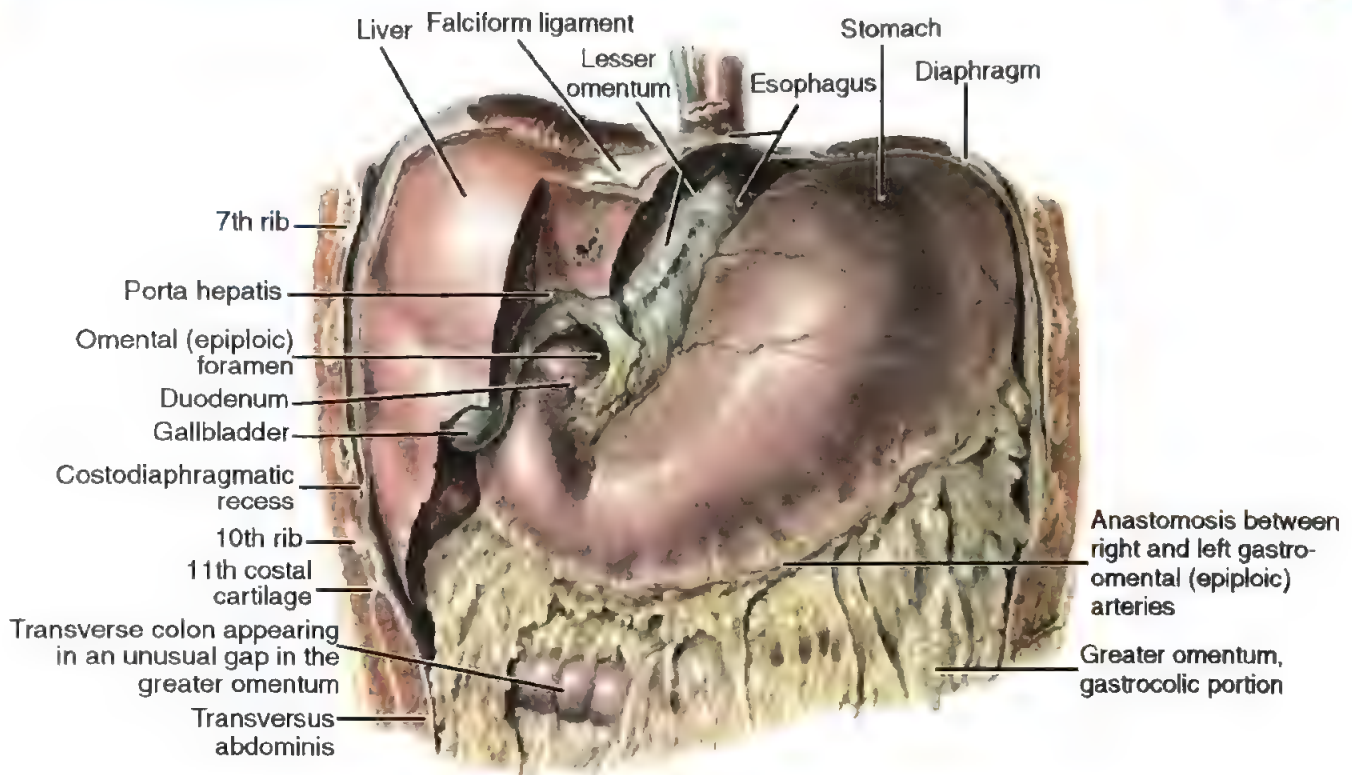
شکل ۱۳-۱۵. A. مقطع ساژیتال که ارتباط چادرینه بزرگ، معده، کولون عرضی و قوس‌های روده کوچک را در ۴ ماهگی نشان می‌دهد. پانکراس و دئودنوم قبلاً موقعیت خلف صفاقی پیدا کرده‌اند. B. مقطع مشابه A در یک نوزاد. لایه‌های چادرینه بزرگ با یکدیگر و با مزوکولون عرضی ادغام شده‌اند. مزوکولون عرضی دئودنوم را می‌پوشاند و دئودنوم به دیواره خلفی بدن متصل می‌گردد تا موقعیت خلف صفاقی کسب کند.



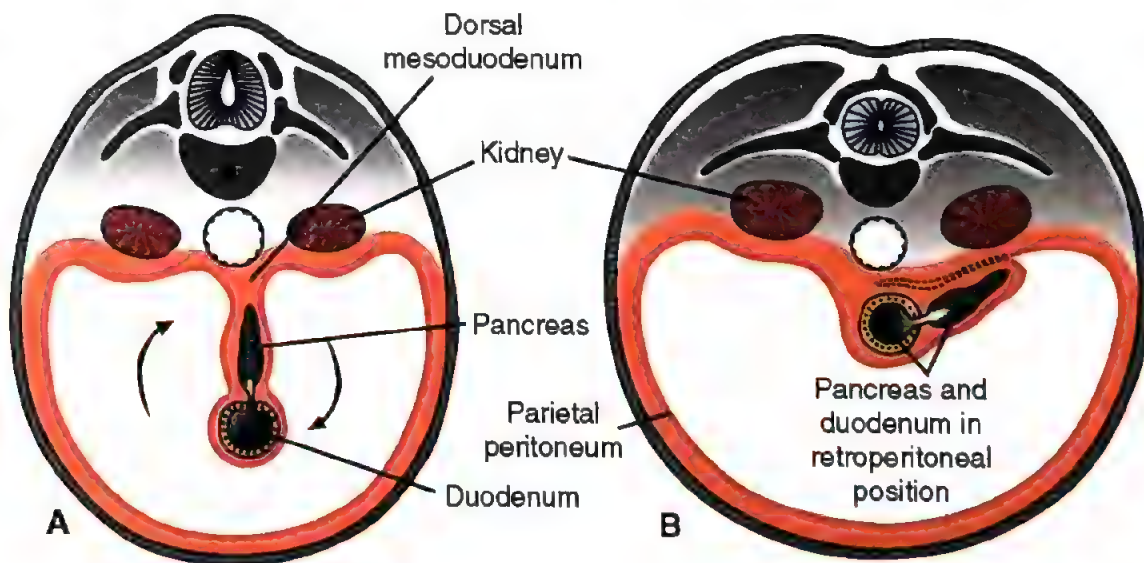
شکل ۱۴-۱۵. یک رویان ۳ میلی متری (حدوداً ۲۵ روزه) که لوله گوارش ابتدائی و تشکیل جوانه کبدی دیده می شود. جوانه کبدی توسط اندودرم پوشانده پیشین روده تشکیل می شود. B. یک رویان ۵ میلی متری (حدوداً ۳۲ روزه). طناب های اپی تلیومی کبد به مزانشیم دیواره عرضی نفوذ می کنند.



شکل ۱۵-۱۵. A. یک رویان ۹ میلی متری (حدوداً ۳۶ روزه). کبد به داخل حفره شکم در جهت دمی رشد می کند. B. یک رویان کمی بزرگ تر. به رباط داسی شکل که بین کبد و دیواره قدامی شکم و به چادرینه کوچک که بین کبد و پیشین روده (معه و دندونوم) امتداد یافته اند، توجه کنید. کبد به طور کامل به جز در قسمت تماس با دیافراگم که به آن فضای برهنه کبد می گویند، توسط صفاق پوشیده می شود.



شکل ۱۵-۱۶. چادرینه کوچک از کبد تا انحناي کوچک معده و تا دئودنوم، جائي که ضخيم شده و پايک باب (portal pedicle) را می‌سازد، امتداد می‌یابد. پايک باب در قدام سوراخ چادرینه‌ای (سوراخ اپی‌پلوئیک وینسلو) قرار دارد و حاوی شريان کبدی، ورید باب و مجرای صفراوی (سه‌گانه باب [portal triad]) می‌باشد.



شکل ۱۷-۱۵. مقاطع عرضی از ناحیه دئودنوم در مراحل مختلف تکوین. در ابتدا، دئودنوم و سر پانکراس در صفحه میانی قرار می‌گیرند (۱) ولی سپس به سمت راست رفته و به جدار خلفی شکم متصل می‌شود (B).

توسط شريان مزانتريک فوقانی (superior mesenteric artery) خون‌رسانی می‌شود، بنابراین دئودنوم خون خود را از شاخه‌های هر دو شريان ذکر شده دریافت می‌کند (شکل ۱۴-۱۵).

دیواره آن مسدود می‌شود. اما پس از مدت اندکی این مجرا دوباره ایجاد می‌شود (شکل ۱۸A,B). از آنجایی که پیشین روده توسط شريان سلیاک (celiac artery) و میان روده

کبد و حبه صغرا

پیش‌ساز کبد در اواسط هفته سوم به شکل یک بیرون‌زدگی از اپی‌تلیوم اندودرمی در انتهای دیستال پیشین روده ظاهر می‌شود (شکل‌های ۱۴-۱۵ و ۱۵-۱۵). این بیرون‌زدگی که **دیورتیکولوم کبدی** (hepatic diverticulum) یا **جوانه کبدی** (liver bud) نام دارد، از سلول‌هایی با سرعت تکثیر بالا که به **دیواره عرضی** نفوذ می‌کنند، به وجود می‌آید. دیواره عرضی یک صفحه مزودرمی قرار گرفته در بین حفره پریکارد و ساقه کیسه زرده است (شکل‌های ۱۴-۱۵ و ۱۵-۱۵). در حالی که سلول‌های کبدی به نفوذ در دیواره عرضی ادامه می‌دهند، ارتباط بین دیورتیکولوم کبدی و پیشین روده (دئودنوم) باریک می‌شود تا **مجرای صفراوی** (bile duct) را به وجود آورد. یک بیرون‌زدگی شکمی کوچک نیز از مجرای صفراوی به وجود می‌آید. این برآمدگی، **کیسه صغرا** (gallbladder) و **مجرای سیستیک** (cystic duct) را می‌سازد (شکل ۱۵-۱۵). با تکوین بیشتر، طناب‌های اپی‌تلیومی کبدی با وریدهای زردهای و نافی که سینوزوئیدهای کبدی را به وجود می‌آورند، درهم می‌آمیزند. طناب‌های کبدی به **پارانیشیم** (سلول‌های کبدی) تمایز یافته و **آستر مجاری صفراوی** را می‌سازند. **سلول‌های خون‌ساز** (hematopoietic cells)، **سلول‌های کوپفر** (Kupffer cells) و **سلول‌های بافت همبند** از مزودرم دیواره عرضی به وجود می‌آیند.

وقتی سلول‌های کبدی به کل دیواره عرضی نفوذ کردند، کبد به درون حفره شکم و به سمت پایین برجسته می‌شود و بخشی از مزودرم دیواره عرضی که بین کبد و پیشین روده و بخشی که بین کبد و دیواره شکمی شکم قرار گرفته است به ترتیب به **چادرینه کوچک** و **رباط داسی‌شکل** تبدیل می‌شوند. این دو عنصر با **همدیگر**، **مزانتیر شکمی** نامیده می‌شوند و در امتداد مزانتیر پشتی می‌باشند (شکل ۱۵-۱۵).

مزودرم سطح کبد به غیر از سطح سری (cranial surface) آن به صفاق احشایی تمایز پیدا می‌کنند (شکل ۱۵B-۱۵). در این ناحیه، کبد با تاندون مرکزی **دیافراگم** در تماس خواهد بود به طوری که این سطح از کبد هرگز با صفاق پوشیده نمی‌شود و **منطقه برهنه کبد** (bare area of the liver) را می‌سازد (شکل ۱۵-۱۵). انعطاف‌های صفاق از دیافراگم به سمت کبد، **انعطاف‌های کرونری قدامی و خلفی** (anterior and posterior coronary reflections) را می‌سازند. این انعطاف‌ها نیز به سمت‌های راست و چپ ناحیه

نکات بالینی

ناهنجاری‌های معده

تنگی پیلور (pyloric stenosis) هنگامی اتفاق می‌افتد که عضلات حلقوی و در درجه پایین‌تر عضلات طولی معده در ناحیه پیلور دچار هایپرتروفی شوند. یکی از شایع‌ترین ناهنجاری‌های معده در نوزادان، استنوزیس (تنگی) پیلور است. در گذشته اعتقاد بر این بود که این حالت فقط در طی زندگی جنینی به وجود می‌آید ولی در حقیقت اکثر موارد ۳ تا ۵ روز بعد از تولد اتفاق می‌افتند. با این حال شواهد اخیر نشان می‌دهند که در معرض قرار گرفتن پس از تولد (به طور مثال درمان با اریترومايسين در اوایل دوران نوزادی)، به طور قابل توجهی خطر استنوزیس پیلور را افزایش می‌دهد. این حالت نشان می‌دهد که در برخی موارد نقص در مراحل دیرتر تکوین رخ می‌دهد. استنوزیس پیلور با یک تنگ‌شدگی شدید در لومن پیلور مشخص می‌شود که عبور غذا را مسدود کرده و باعث استفراغ جهشی شدید می‌گردد. در موارد کمتری پیلور دچار آترزی می‌شود. بقیه ناهنجاری‌های معده مثل مضاعف‌شدن (دوتا شدگی) و ایجادشدن یک دیواره پیش‌پیلوری (prepyloric septum)، نادر هستند.



شکل ۱۸-۱۵. بخش فوقانی دئودنوم که نشان‌دهنده مرحله توپر (A) و تشکیل حفره (B) (که در اثر بازشدن مجدد مجرا به وجود می‌آید) است.

برهنه کشیده شده و در آنجا انعکاس‌های سه‌گوش (triangular reflections) را می‌سازند (شکل ۱۵-۱۵). در هفته دهم تکوین، وزن کبد در حدود ۱۰ درصد وزن کل بدن است. اگرچه ممکن است بخشی از وزن آن به تعداد زیاد سینوزوئیدها نسبت داده شود ولی عامل مهم دیگر عملکرد خون‌سازی (hematopoietic function) کبد است. مناطق بزرگی از سلول‌های در حال تقسیم که سلول‌های قرمز و سفید خون را می‌سازند، بین سلول‌های کبدی و دیواره‌های عروق قرار می‌گیرند. این عملکرد به تدریج در طول ۲ ماه آخر زندگی داخل رحمی کاهش می‌یابد و فقط جزایر کوچک خون‌سازی در هنگام تولد باقی می‌مانند. وزن کبد در هنگام تولد ۵ درصد کل وزن بدن را شامل می‌شود.

عملکرد مهم دیگر کبد در حدود هفته دوازدهم شروع می‌شود، یعنی زمانی که صفرا توسط سلول‌های کبدی ساخته می‌شود. در این زمان، کیسه صفرا و مجرای سیستیک تشکیل شده‌اند و مجرای سیستیک به مجرای کبدی متصل می‌شود تا مجرای صفراوی (bile duct) را به وجود آورد (شکل ۱۵-۱۵). بنابراین صفرا می‌تواند وارد لوله گوارش شود. در نتیجه محتویات لوله گوارش به رنگ سبز تیره در می‌آیند. به دلیل تغییرات موقعیتی دئودنوم، ورودی مجرای صفراوی به تدریج از موقعیت قدیمی اولیه به موقعیت خلفی تغییر پیدا می‌کند که در نتیجه آن مجرای صفراوی از خلف دئودنوم عبور می‌کند (شکل‌های ۱۵-۱۹ و ۱۵-۲۰).

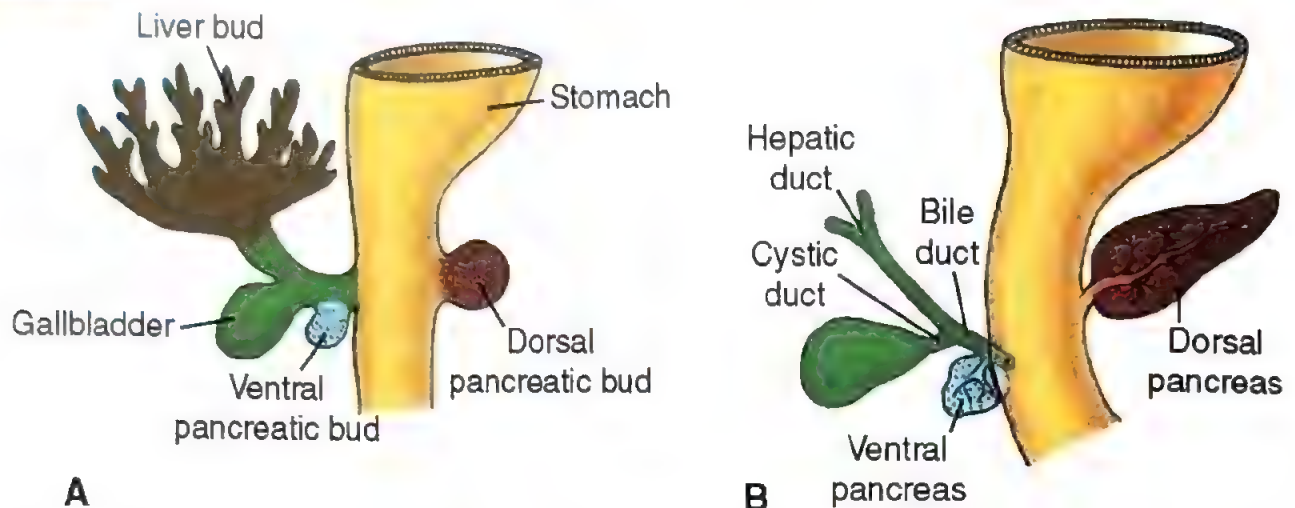
■ تنظیم مولکولی القای کبد

تمام اندودرم پیشین روده، پتانسیل بیان ژن‌های اختصاصی کبد و تمایز به بافت کبدی را دارد. اما این بیان توسط عواملی که در بافت‌های اطراف (شامل اکتودرم، مزودرم غیرقلبی و به ویژه نوتوکورد) تولید می‌شوند، متوقف شده است (شکل ۱۵-۲۱). عمل این مهارکننده‌ها در ناحیه‌ای که بعداً در آن کبد ساخته می‌شود، توسط عوامل رشد فیبروبلاستی (FGF2) [که توسط مزودرم قلبی و سلول‌های اندوتلیومی رگ‌ساز مجاور لوله گوارش در محل بیرون‌زدگی جوانه کبدی ترشح می‌شوند] مهار می‌گردد. بنابراین، مزودرم قلبی همراه با سلول‌های اندوتلیومی عروق که در همسایگی مزودرم هستند، به اندودرم دستگاه گوارش فرمان می‌دهند تا ژن‌های اختصاصی کبد را بیان کند. بیان این ژن‌ها با مهار عوامل مهارگر همین ژن‌ها صورت می‌گیرد. بقیه عوامل

شرکت‌کننده در این فرمان، پروتئین‌های شکل‌دهنده استخوان‌ها (BMPs) هستند که توسط دیواره عرضی ترشح می‌شوند. BMPها باعث افزایش توان پاسخ‌دهی اندودرم کبد به FGF2 می‌شود. وقتی که این فرمان دریافت می‌شود، سلول‌ها در ناحیه کبدی به هیپاتوسیت‌ها و رده‌های سلولی صفراوی تمایز می‌یابند. این فرآیند حداقل تا حدودی توسط عوامل رونویسی هسته‌ای هیپاتوسیت‌ها (hepatocyte nuclear transcription factors: HNF3,4) تنظیم می‌شود.

■ پانکراس

لوزالمعده (pancreas) توسط دو جوانه شکمی و پشتی تشکیل می‌شود. این جوانه‌ها از آستر اندودرمی دئودنوم منشأ می‌گیرند (شکل ۱۹-۱۵). در حالی که جوانه لوزالمعده‌ای پشتی (dorsal pancreatic bud) در مزاتر پشتی است، جوانه لوزالمعده‌ای شکمی (ventral pancreatic bud) در نزدیکی مجرای صفراوی قرار دارد (شکل ۱۹-۱۵). وقتی دئودنوم به سمت راست می‌چرخد و C شکل می‌شود، جوانه پانکراس شکمی همانند جابه‌جایی ورودی مجرای صفراوی به سمت پشت می‌رود (شکل ۱۹-۱۵). در نهایت، جوانه شکمی، بلافاصله پایین و پشت جوانه پشتی قرار می‌گیرد (شکل ۲۰-۱۵). سپس پارانشیم و دستگاه مجرای جوانه‌های پانکراسی شکمی و پشتی به هم متصل می‌شوند (شکل ۲۰-۱۵). جوانه شکمی زائده قلابی (uncinate process) و بخش تحتانی سر پانکراس را می‌سازد. قسمت باقی مانده این غده از جوانه پشتی مشتق می‌شود. مجرای پانکراسی اصلی (main pancreatic duct) یا مجرای ویرسونگ (Wirsung duct) از بخش دیستال مجرای پانکراسی پشتی و کل مجرای پانکراسی شکمی به وجود می‌آید (شکل ۲۰-۱۵). بخش پروگزیمال مجرای پانکراسی پشتی یا از بین می‌رود و یا به صورت مجرای کوچکی به نام مجرای پانکراسی فرعی یا مجرای سانتورینی (Santorini) باقی می‌ماند. مجرای پانکراسی اصلی همراه با مجرای صفراوی در محل برجستگی بزرگ (major papilla) وارد دئودنوم می‌شود. محل ورود مجرای فرعی (در صورت وجود)، در محل برجستگی کوچک (minor papilla) قرار دارد. در حدود ۱۰ درصد از موارد، دستگاه مجرای نمی‌تواند اتصال برقرار کند و دستگاه دوتایی اولیه به همان شکل اولیه باقی می‌ماند.



شکل ۱۹-۱۵. مراحل تکوین پانکراس. ۱. روز ۳۰ (حدوداً ۵ میلی متر). B. روز ۳۵ (حدوداً ۷ میلی متر). در ابتدا، جوانه پانکراسی شکمی در نزدیکی جوانه کبدی قرار دارد ولی بعداً به پشت دئودنوم و به سمت جوانه پانکراسی پشتی حرکت می کند.

پانکراسی) تبدیل شوند؛ البته سلول هایی که فقط *PAX6* را بیان می کنند به سلول های آلفا (گلوکاگون) تمایز می یابند.

■ میان روده

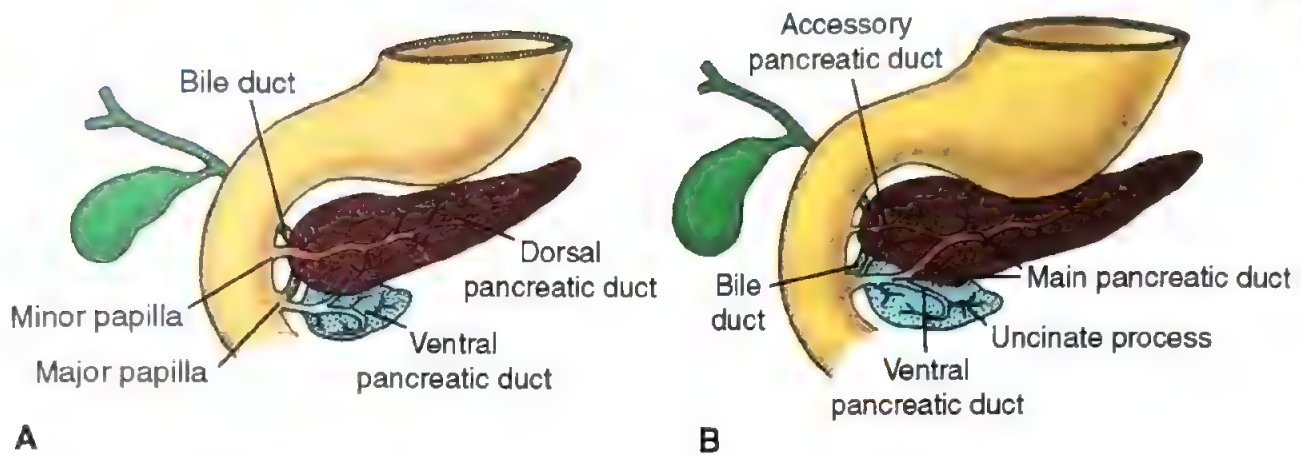
در هفته پنجم رویانی، میان روده توسط یک مزانتر کوتاه از دیواره پشتی شکم آویزان است و توسط مجرای زردی (vitelline duct) یا ساقه کیسه زرده (yolk stalk) با کیسه زرده مرتبط می باشد (شکل ۱-۱۵ و ۲۴-۱۵). در فرد بالغ، میان روده بلافاصله از دیستال ورودی مجرای صفراوی به داخل دئودنوم شروع می شود (شکل ۱۵-۱۵) و در تقاطع دوسوم پروگزیمال کولون عرضی با یک سوم دیستال آن خاتمه می یابد. میان روده در تمام طول خود توسط شریان مزانتریک فوقانی خون رسانی می شود (شکل ۲۴-۱۵).

تکوین میان روده با طولیل شدن سریع روده و مزانتر آن که باعث تشکیل قوس روده ای اولیه (primary intestinal loop) می شود، مشخص می گردد (شکل های ۲۴-۱۵ و ۲۵-۱۵). رأس این قوس از طریق مجرای زردی باریک با کیسه زرده ارتباط دارد (شکل ۲۴-۱۵). بازوی سری این قوس، بخش دیستال دئودنوم، ژژنوم و قسمتی از ایلئوم را می سازد. بازوی دمی قوس روده ای اولیه، بخش تحتانی ایلئوم، سکوم، آپاندیس، کولون صعودی و دوسوم پروگزیمال کولون عرضی را می سازد.

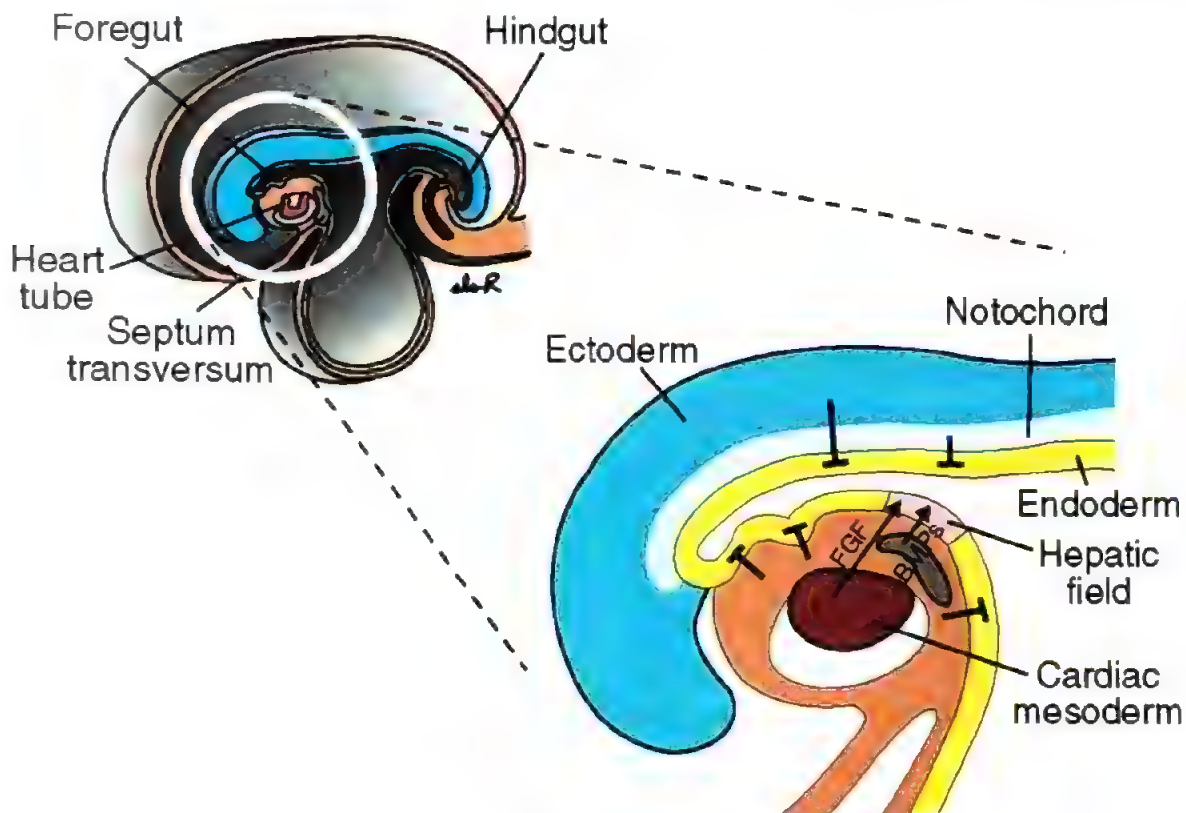
در ماه سوم زندگی جنینی، جزایر پانکراسی (pancreatic islands) یا جزایر لانگرهانس (islands of Langerhans) از بافت پارانشیمی پانکراس به وجود می آید که در تمام پانکراس پراکنده می شوند. ترشح انسولین (insulin) در حدود ماه پنجم شروع می شود. سلول های ترشح کننده گلوکاگون (glucagon) و سوماتوستاتین (somatostatin) هم از سلول های پارانشیمی به وجود می آیند. مزودرم احشایی اطراف جوانه های پانکراسی، بافت همبند پانکراسی را به وجود می آورند.

تنظیم مولکولی تکوین پانکراس

عامل رشد فیبروبلاست ۲ (FGF2) و اکتیوین (ACTIVIN) [یک عضو از خانواده $TGF-\beta$] که توسط نوتوکورد و اندوتلیوم آئورت پشتی تولید می شوند، باعث مهار بیان *SHH* در بخشی از اندودرم لوله گوارش که به جوانه پانکراسی پشتی تبدیل خواهد شد، می گردد. جوانه شکمی توسط مزودرم احشایی القاء می شود. در نتیجه، بیان ژن هومئوباکس پانکراسی و دئودنال ۱ (*PANCREATIC AND DUODENAL 1* [*PDH*] *gene*) *HOMEOBOX1* تشدید می گردد. اگرچه همه اثر کننده های پایین دست تکوین پانکراس معلوم نشده است ولی به نظر می رسد بیان دو ژن هومئوباکس *PAX4* و *PAX6* رده سلول های درون ریز را ایجاد می کنند تا این سلول های بیان کننده هر دو ژن، به سلول های بتا (β) (انسولین)، دلتا (δ) (سوماتواستاتین) و گاما (γ) (پلی پپتید



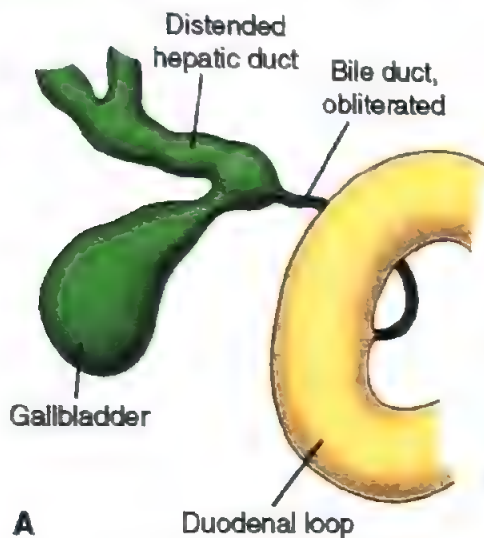
شکل ۲۰-۱۵. A. پانکراس در طی هفته ششم تشکیل می‌گردد. پانکراس در تماس نزدیک با جوارش پانکراسی پشتی قرار دارد. B. ادغام شدن مجاری پانکراسی. مجاری پانکراسی اصلی با مجرای صفراوی یکی شده و در محل پایلای مایور (برجستگی بزرگ) به داخل دئودنوم باز می‌شود. مجرای پانکراسی فرعی (در صورت وجود)، در محل پایلای مینور (برجستگی کوچک) وارد دئودنوم می‌شود.



شکل ۲۱-۱۵. نمای نواحی سازنده قلب و کبد که القای تشکیل کبد را نشان می‌دهد. تمامی اندودرم لوله گوارش، پتانسیل تشکیل بافت کبد را دارند ولی این ظرفیت توسط مهارکننده‌هایی که از مزودرم، اکتودرم و نوتوکورد اطراف ترشح می‌شوند، مهار می‌گردد. تحریک تشکیل کبد توسط ترشح پروتئین‌های شکل دهنده استخوان (BMPs) توسط دیواره عرضی و عامل رشد فیبروبلاستی ۲ (FGF2) توسط مزودرم قلبی ایجاد می‌شود. BMPها باعث افزایش صلاحیت پاسخ‌دهی اندودرم کبد به FGF2 می‌شود. سپس FGF2 فعالیت مهارکننده‌ها را مهار می‌کند و بدین وسیله ناحیه کبدی و آغاز تشکیل کبد مشخص می‌گردد. این برهم‌کنش نشان می‌دهد که همه فرآیندهای القایی در نتیجه پیام‌رسانی مستقیم یک مولکول القاء کننده نیستند بلکه ممکن است در اثر حذف یک پیام مهارکننده اتفاق بیفتد.

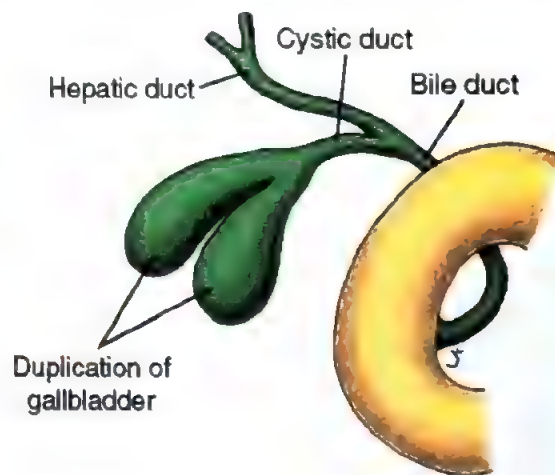
نکات بالینی

به آترزی صفراوی خارج کبدی، ۱۵ تا ۲۰ درصد مجاری پروگزیمال باز باقی می‌ماند. این حالت یک نقص قابل اصلاح است، ولی بقیه این بیماران معمولاً می‌میرند مگر اینکه پیوند کبد دریافت کنند. مشکل دیگر در تشکیل مجاری، در درون کبد قرار دارد و **آترزی و یا هیپوبلازی مجاری صفراوی داخل کبدی** نامیده می‌شود. این ناهنجاری نادر (یک مورد در هر ۱۰۰,۰۰۰ تولد زنده) ممکن است در اثر عفونت‌های جنینی ایجاد شود. احتمال دارد این ناهنجاری کشنده باشد ولی معمولاً سیر طولانی خوش‌خیمی را طی می‌کند.



A

ناهنجاری‌های کبد و کیسه صفرا
تنوع در لوب‌های کبد شایع است ولی از لحاظ بالینی فاقد اهمیت می‌باشد. **مجاری کبدی فرعی و کیسه صفراوی دوتایی** (شکل ۲۲-۱۵) نیز شایع بوده و هر چند که تحت شرایط پاتولوژیکی اهمیت بالینی پیدا می‌کنند، ولی معمولاً بدون علامت هستند. در بعضی موارد، مجاری که در طی تکوین خود توپر می‌شوند، نمی‌توانند دوباره مجرادر گردند (شکل ۲۲-۱۵). این نقص که **آترزی صفراوی خارج کبدی** (extrahepatic biliary atresia) نام دارد، در هر ۱۵۰۰۰ تولد زنده یک مورد دیده می‌شود. در بیماران مبتلا



B

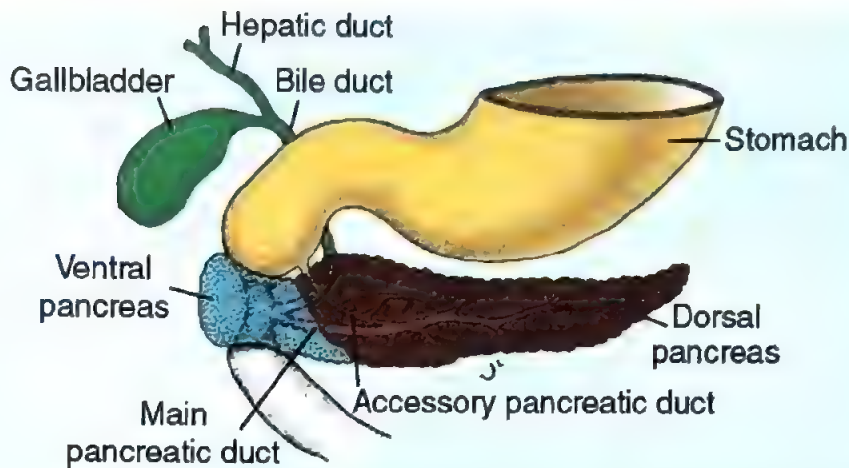
شکل ۲۲-۱۵. A. انسداد مجاری صفراوی که باعث اتساع کیسه صفرا و مجاری کبدی دیستال به محل انسداد می‌شود. B. مضاعف شدن (دوتاشدن) کیسه صفرا.

نکات بالینی

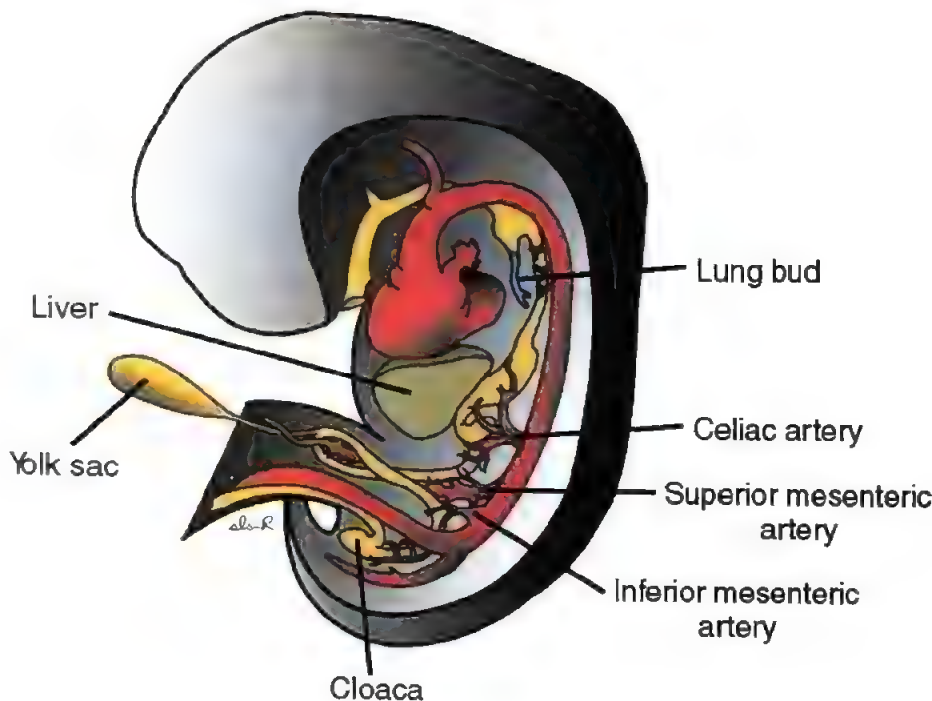
(pancreas) تشکیل می‌شود (شکل ۲۳-۱۵). این ناهنجاری گاهی اوقات دئودنوم را تحت فشار قرار داده و باعث انسداد کامل آن می‌شود. ممکن است بافت **پانکراسی فرعی** در هر نقطه از انتهای دیستال مری تا رأس قوس روده‌ای اولیه دیده شود. اغلب این بافت عمدتاً در مخاط معده و دیورتیکولوم مکل دیده می‌شود و احتمال دارد در این مکان‌ها تمام خصوصیات بافت‌شناسی پانکراس دیده شود.

ناهنجاری‌های پانکراس

جوانه پانکراسی شکمی شامل دو جزء است که در حالت طبیعی به هم جوش می‌خورند و به شکلی دور دئودنوم می‌چرخند که در زیر جوانه پانکراسی شکمی قرار بگیرند. گاهی اوقات بخش راست جوانه شکمی در طول مسیر طبیعی خود حرکت می‌کند اما بخش چپ در جهت عکس حرکت می‌کند. به این ترتیب دئودنوم توسط بافت پانکراسی حاطه شده و یک **پانکراس حلقوی (annular)**



شکل ۲۳-۱۵. پانکراس حلقوی. پانکراس شکمی دو قسمت شده و یک حلقه به دور دئودنوم ایجاد می‌کند. این اتفاق گاهی باعث تنگی (استنوزیس) دئودنوم می‌شود.



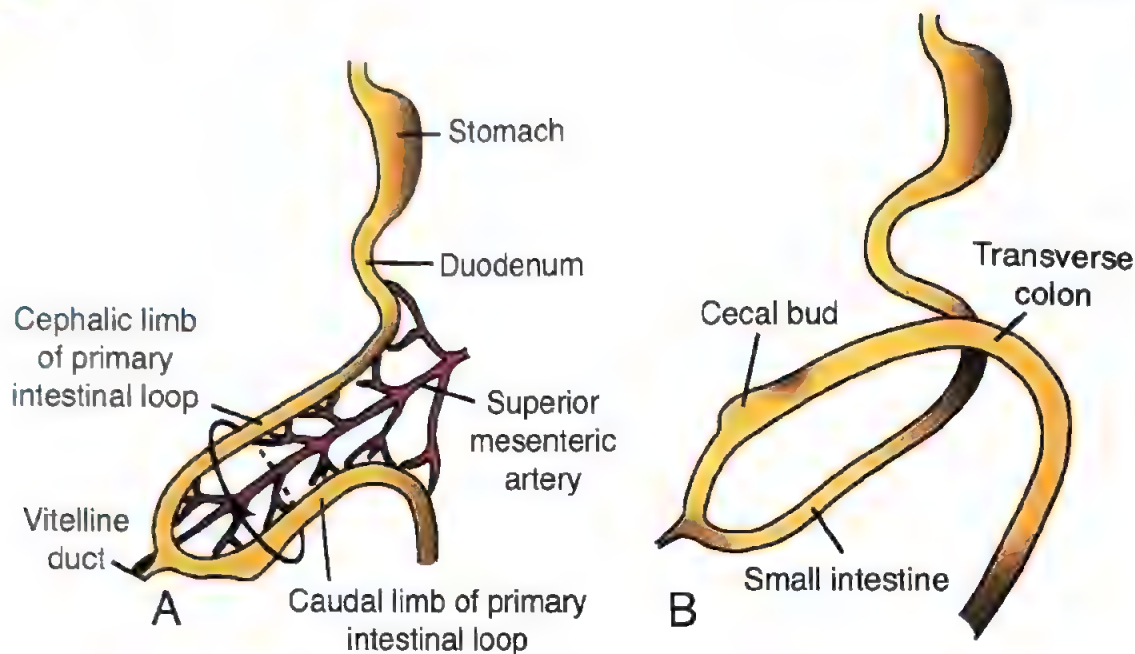
شکل ۲۴-۱۵. رویان در طی هفته ششم تکوین. خونرسانی به بخش‌های لوله گوارش و شکل‌گیری و چرخش قوس روده‌ای اولیه نشان داده شده است. شریان مزانتریک فوقانی محور این چرخش است و به میان روده خونرسانی می‌کند. شریان‌های سلیاک و مزانتریک تحتانی به ترتیب به پیشین روده و پسین روده خون‌رسانی می‌کنند.

چرخش میان روده

قوس روده‌ای اولیه در هنگام رشد طولی خود، حول محوری که توسط شریان مزانتریک فوقانی ایجاد شده است، می‌چرخد (شکل ۲۵-۱۵). در نمای قدامی، این چرخش در حدود ۲۷۰ درجه و در خلاف جهت عقربه‌های ساعت است (شکل‌های ۲۵-۱۵ و ۲۷-۱۵). حتی در هنگام چرخش، طولی شدن قوس روده کوچک ادامه پیدا می‌کند و ژژنوم و ایلئوم چندین قوس پیچ خورده را به وجود می‌آورند (شکل ۲۶-۱۵). روده بزرگ هم به همین شکل طولی می‌شود ولی در پدیده پیچ‌خوردگی شرکت

فتق فیزیولوژیک

تکوین قوس روده‌ای اولیه با طولی شدن سریع، به ویژه بازوی سری آن مشخص می‌شود. در اثر رشد سریع و افزایش اندازه کبد، حفره شکم به طور موقت به قدری کوچک می‌شود که ظرفیت گنجایش همه قوس‌های روده‌ای را در خود ندارد. بنابراین این قوس‌ها در طی هفته ششم تکوین وارد حفره خارج رویانی در بند ناف می‌شوند (فتق نافی فیزیولوژیک [physiological umbilical herniation]) (شکل ۲۶-۱۵).



شکل ۱۵-۲۵. A. قوس روده‌ای اولیه قبل از چرخش (نمای طرفی). شریان مزانتریک فوقانی محور قوس را می‌سازد. بیکان: چرخش در خلاف جهت عقربه‌های ساعت. B. نمای مشابه در A که قوس روده‌ای اولیه را بعد از چرخش ۹۰ درجه در خلاف جهت عقربه‌های ساعت نشان می‌دهد. کولون عرضی از قدام دئودنوم عبور می‌کند.

خم کبدی (hepatic flexure) را در سمت راست حفره شکم قرار می‌دهد (شکل ۱۵-۲۷B). در طی این فرآیند، انتهای دیستال جوانه سگال یک دیورتیکولوم باریک به نام آپاندیس (appendix) می‌سازد (شکل ۱۵-۲۸).

از آنجایی که آپاندیس در حین نزول کولون شکل می‌گیرد، موقعیت نهایی آن اغلب در خلف سکوم یا کولون است. به این موقعیت‌های آپاندیس به ترتیب رتروسگال (retrocecal) یا رتروکولیک (retrocolic) گفته می‌شوند (شکل ۱۵-۲۹).

مزانتري‌های قوس‌های روده‌ای

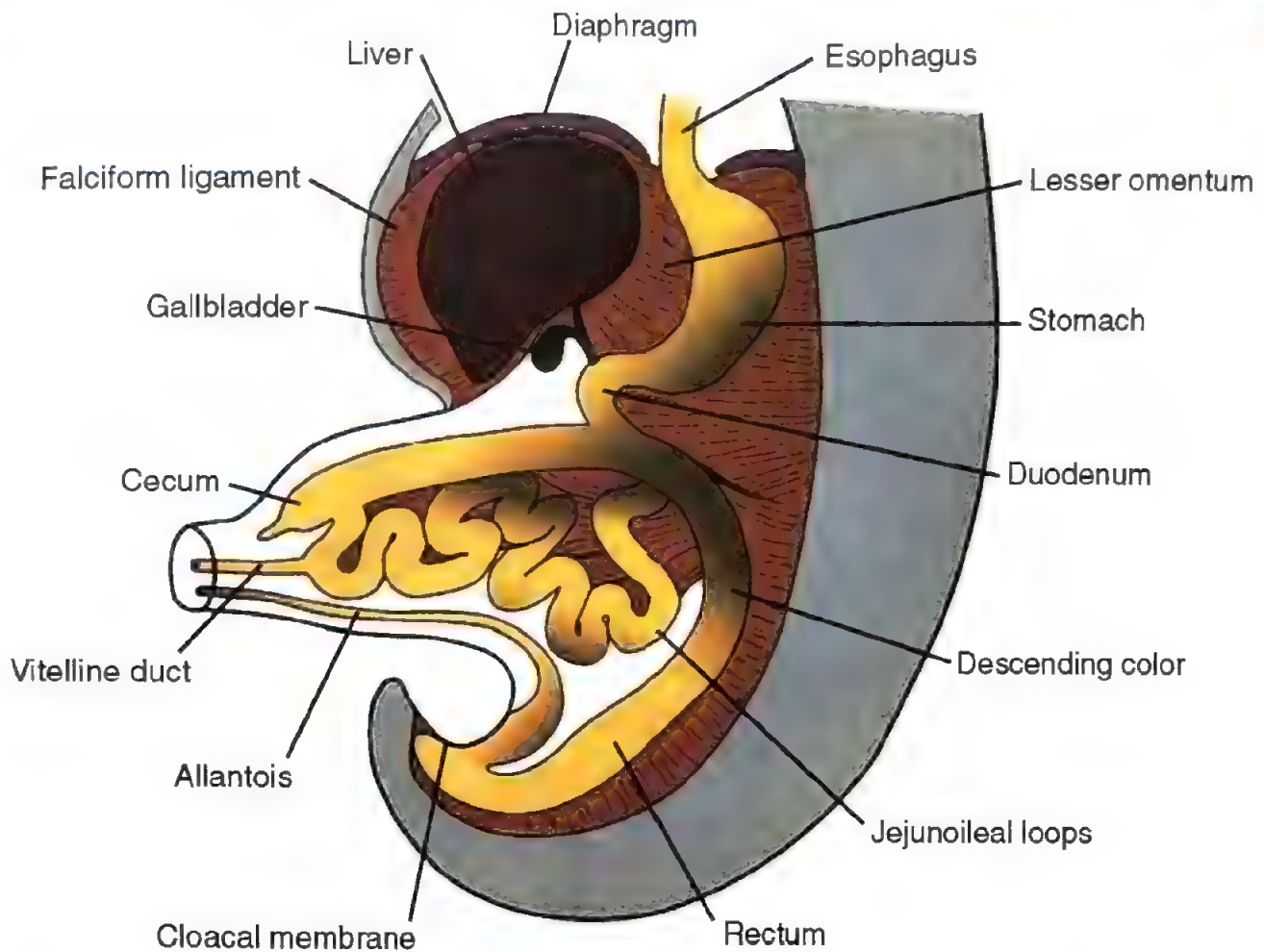
مزانتري قوس روده‌ای اولیه، مزانتري اصلی (mesentery proper) نام دارد که با چرخش و پیچ خوردن روده تغییرات اساسی پیدا می‌کند. وقتی بازوی دمی قوس روده به سمت راست حفره شکم جابجا می‌شود، مزانتري پشتی حول مبدأ شریان مزانتريک فوقانی می‌پیچد (شکل ۱۵-۲۴). برخلاف این تغییرات در موقعیت‌ها، مزانتري مربوط به میان روده و پسین روده به صورت یک ساختار منفرد از خم دئودونوژنال تا مزورکتوم امتداد می‌یابد. در برخی نواحی، این ساختار به صورت یک مزانتري آزاد باقی می‌ماند. این نواحی شامل مزانتري اصلی برای ژژنوم و ایلئوم، مزوکولون عرضی، مزوآپاندیس، مزوسیگموئید و

نمی‌کند. چرخش در هنگام ایجاد فتق (در حدود ۹۰ درجه) و همین طور در هنگام بازگشت قوس‌های روده‌ای به حفره شکم (۱۸۰ درجه دیگر) اتفاق می‌افتد (شکل ۱۵-۲۷).

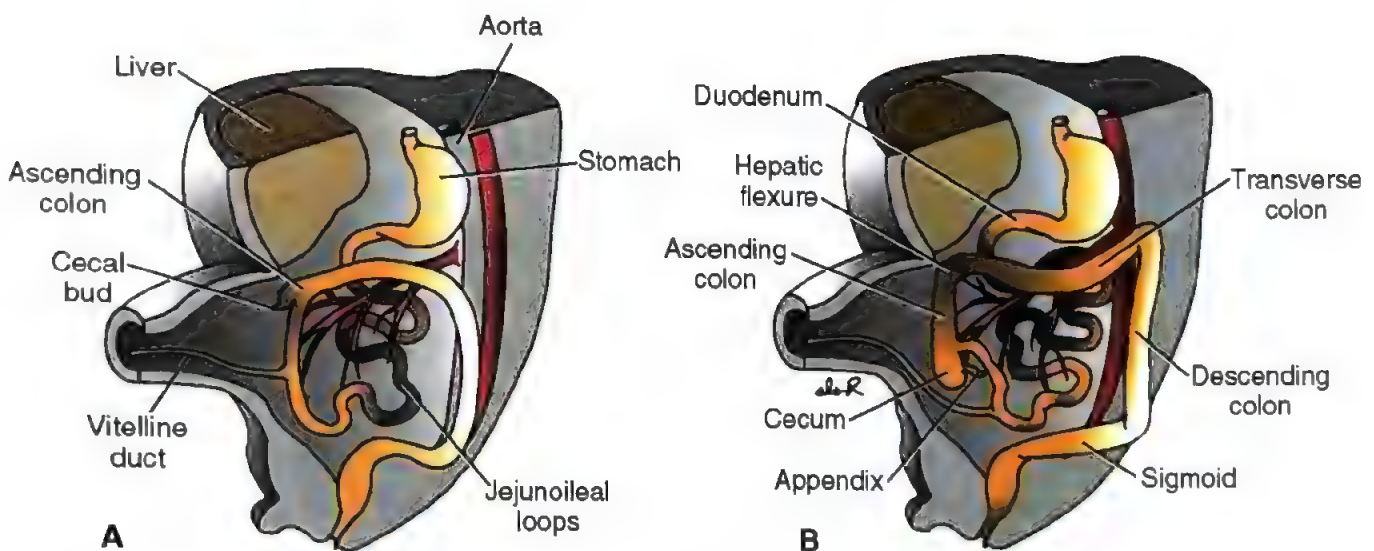
برگشت قوس‌های بیرون زده

در طی هفته دهم، قوس‌های روده‌ای بیرون زده شروع به بازگشت به درون حفره شکم می‌کنند. با اینکه عوامل مسئول این بازگشت هنوز معلوم نیستند، ولی تصور بر این است که تحلیل رفتن کلیه مزونفریک، کاهش رشد کبد و بزرگ شدن حفره شکم باعث آن می‌شوند.

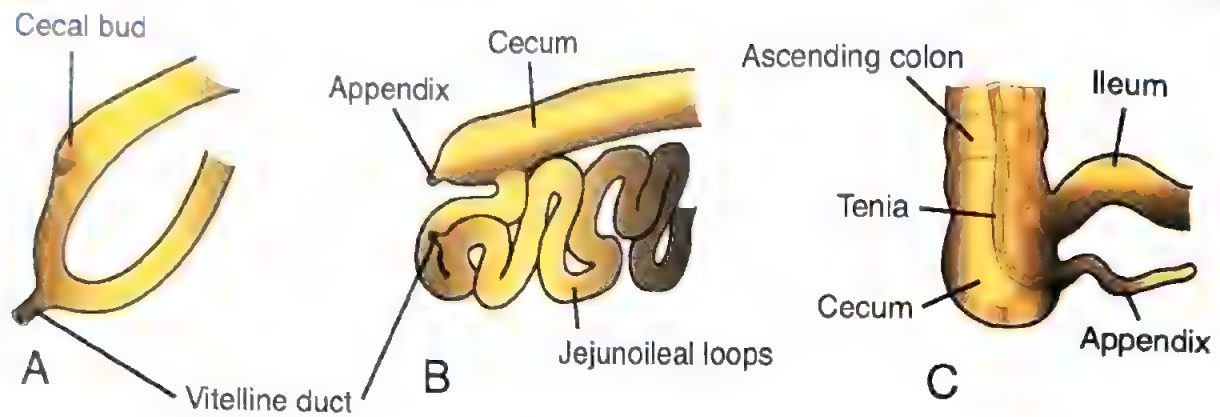
بخش پروگزیمال ژژنوم اولین قسمت است که به حفره شکمی باز می‌گردد و در سمت چپ قرار می‌گیرد (شکل ۱۵-۲۷A). قوس‌های بعدی به تدریج برگشته و بیشتر در سمت راست قرار می‌گیرند. جوانه روده کور (cecal bud) که در حدود هفته ششم به شکل یک اتساع مخروطی شکل کوچک از بازوی دمی قوس روده‌ای اولیه ظاهر می‌شود، آخرین قسمت از روده است که به حفره شکم باز می‌گردد و به طور موقت در ربع فوقانی راست و بلافاصله در زیر لوب راست کبد قرار می‌گیرد (شکل ۱۵-۲۷A). این جوانه از این محل به درون حفره ایلیاک راست نزول می‌کند و کولون صعودی (ascending colon) و



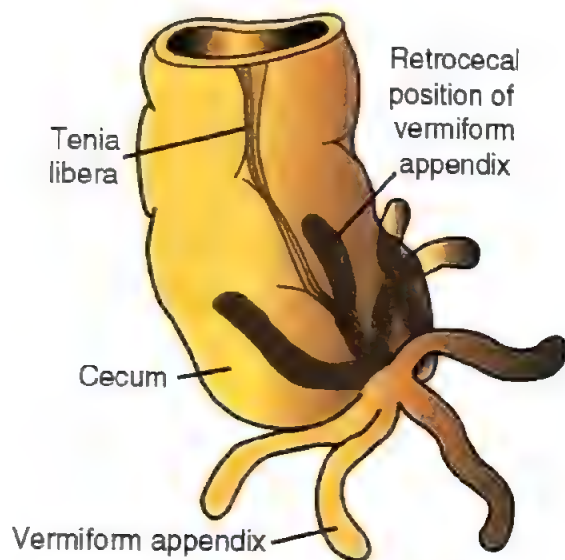
شکل ۲۶-۱۵. فتق نافی قوس‌های روده‌ای در رویان تقریباً ۸ هفته‌ای (CRL: ۳۵ میلی‌متر). پیچ خوردن قوس‌های روده کوچک و شکل‌گیری سکوم (روده کور) در حین فتق اتفاق می‌افتد. ۹۰ درجه اول چرخش در حین فتق و ۱۸۰ درجه باقی مانده حین بازگشت روده به درون حفره شکم در ماه سوم ایجاد می‌شود.



شکل ۲۷-۱۵. نمای قدامی قوس‌های روده‌ای بعد از ۲۷۰ درجه چرخش در خلاف جهت عقربه‌های ساعت. به پیچ‌خوردگی قوس‌های روده‌ای و موقعیت جوانه سکال در ربع فوقانی راست شکم توجه کنید. B. نمای مشابه در A، همراه با قوس‌های روده‌ای در موقعیت نهایی آنها. قرارگیری سکوم (روده کور) و آپاندیس در موقعیت دمی، آنها را در ربع تحتانی راست شکم جای می‌دهد.

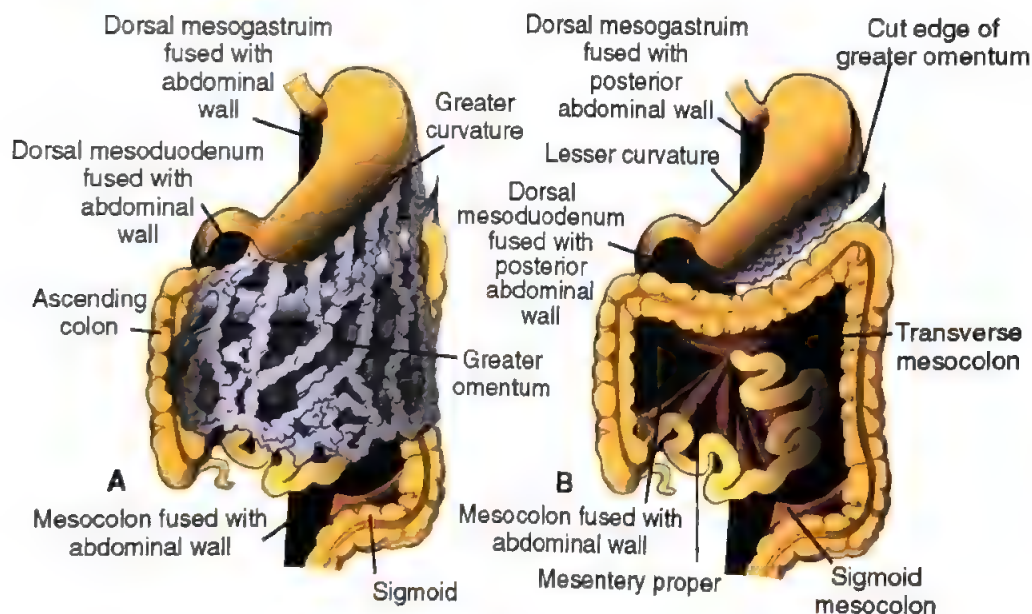


شکل ۱۵-۲۸. مراحل متوالی در تکوین سکوم و آپاندیس. A. هفته ۷. B. هفته ۸. C. نوزاد تازه متولد شده.



مزورکتوم می‌باشند (شکل ۱۵-۳۰). در سایر نواحی مثل کولون صعودی و کولون نزولی، مزانتر توسط یک لایه فاسیایی به نام فاسیای تالت (Toldt fascia) [قرارگرفته در بین دو لایه صفاقی] به صفاق جدار خلفی حفره بدن می‌چسبد (شکل ۱۵-۲۰). این واقعیت که کل مزانتریک ساختار ممتد است، در روندهای جراحی که در آنها در نظر گرفتن صفحه فاسیایی ایجاد شده توسط فاسیای تالت ضروری است، مهم می‌باشد.

شکل ۱۵-۲۹. موقعیت‌های مختلف آپاندیس. در حدود ۵۰ درصد موارد، آپاندیس رتروسکال یا رتروکولیک است.



شکل ۱۵-۳۰. نمای فرونتال قوس‌های روده‌ای همراه با چادرینه بزرگ (A) و بعد از برداشتن آن (B). نواحی خاکستری: بخش‌هایی از مزانتر پستی که به جدار خلفی شکم متصل شده است و شامل کولون صعودی و کولون نزولی می‌باشد. نواحی قهوه‌ای: بخش‌هایی از مزانتر که آزاد باقی مانده و به جدار خلفی حفره بدن متصل نشده است که شامل مزوکولون عرضی، مزانتر اصلی و مزوکولون سیگموئید می‌باشد (مزانتر آزاد مربوط به رکتوم نشان داده نشده است). جدای از قطعات اتصال یافته و نیافته، باید توجه داشت که مزانتر به صورت یک ساختار از انتهای دمی مری تا مزورکتوم امتداد یافته است.

نکات بالینی

ناهنجاری‌های مزاترها

به طور طبیعی کولون صعودی به جز دمی‌ترین قسمت آن (حدود ۱ اینچ)، به جدار خلفی شکم متصل می‌شود. اگر کولون صعودی به جدار خلفی بدن متصل نشود، یک کولون متحرک به وجود می‌آید که دور خودش می‌پیچد و **ولولوس** (volvulus) سکوم و کولون به وجود می‌آید. به طور مشابهی، اتصال ناقص این قسمت از کولون با جدار خلفی بدن باعث ایجاد بن‌بست‌های رتروکولیک (retrocolic pockets) در پشت مزوکولون صعودی می‌شود. **فتق رتروکولیک** (retrocolic hernia) گیر افتادن بخش‌هایی از روده کوچک پشت کولون صعودی است.

نواقص جدار بدن

امفالوسل (omphalocele) (شکل ۳۱۸A,B-۱۵) فتق احشاء شکم از طریق یک حلقه نافی بزرگ شده است. احشا می‌تواند شامل کبد، روده‌های کوچک و بزرگ، معده، طحال یا کیسه صفرا باشند که با آمنیون پوشیده شده‌اند. مبدأ این نقص ناشی از عدم بازگشت روده‌ها پس از فتق فیزیولوژیک به حفره بدن در طی هفته‌های ۶ تا ۱۰ است. با کمک روش اولتراسوند می‌توان این نقص را در داخل رحم در مراحل پایانی بارداری تشخیص داد (شکل ۳۱۵-۱۵). امفالوسل در ۲/۵ مورد در هر ۱۰ هزار تولد اتفاق می‌افتد و با افزایش میزان مرگ و میر (۲۵ درصد) و ناهنجاری‌های شدید مثل ناهنجاری‌های قلبی (۵۰ درصد) و نواقص لوله عصبی (۴۰ درصد) همراه است. حدود ۱۵ درصد از نوزادان زنده متولد شده با امفالوسل، مبتلا به ناهنجاری‌های کروموزومی هستند.

گاستروشیزی (gastroschisis) (شکل ۳۱۶-۱۵)

اصطلاحی است که برای بیرون زدن مستقیم محتویات شکم از جدار بدن به درون حفره آمنیون به کار می‌رود. این حالت معمولاً در سمت راست ناف ایجاد می‌شود و بیشتر به دلیل نقص در بسته شدن غیرطبیعی جدار بدن در اطراف ساقه اتصال دهنده (فصل ۷ را ببینید) ایجاد می‌شود. احشاء با صفاق یا آمنیون پوشیده نشده‌اند و روده‌ها در اثر قرار گرفتن در معرض مایع آمنیون تخریب می‌شوند. همانند امفالوسل، گاستروشیزی نیز در دوران بارداری توسط اولتراسوند تشخیص داده می‌شود (شکل ۳۱۷-۱۵).

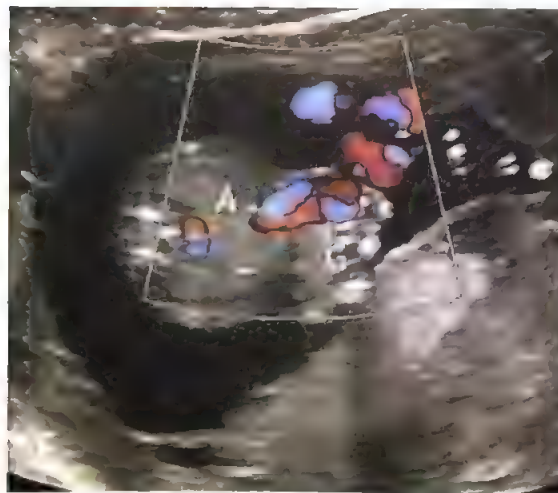
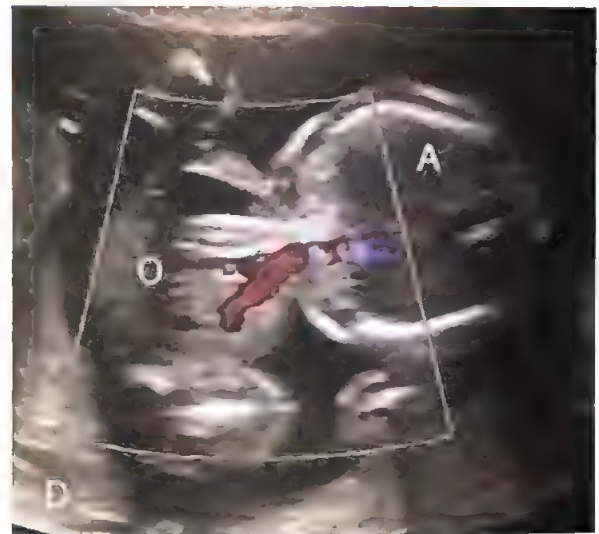
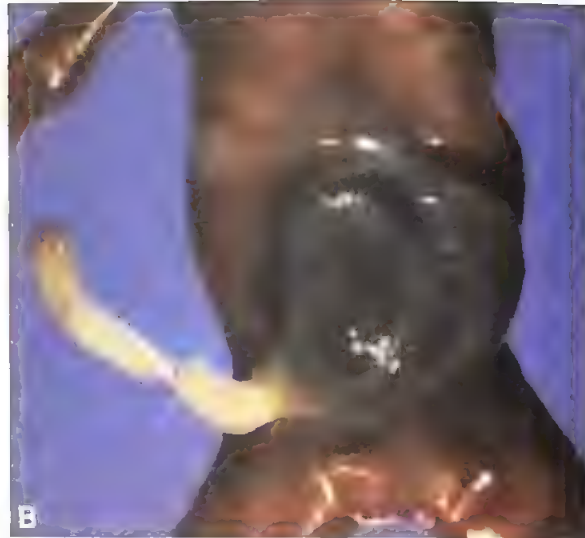
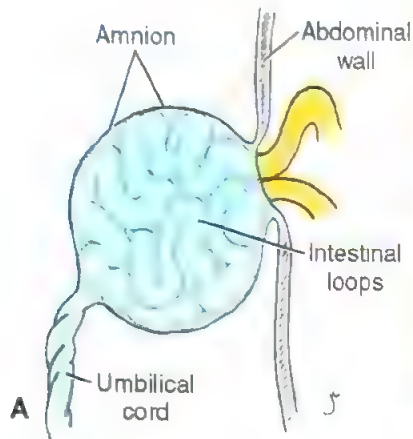
گاستروشیزی با شیوع ۱ مورد در ۱۰ هزار تولد اتفاق می‌افتد و شیوع آن در حال افزایش است، به خصوص در بین زنان جوان (کمتر از ۲۰ سال). دلیل این افزایش و علت اینکه چرا این اختلال عمدتاً در نوزادان زنان جوان بیشتر دیده می‌شود، ناشناخته است. برخلاف امفالوسل، گاستروشیزی با ناهنجاری‌های کروموزومی یا سایر نواقص شدید همراه نیست و به همین دلیل شانس زنده ماندن نوزاد در این اختلال بالا است. وولولوس (چرخش روده) خون‌رسانی را مختل و باعث مرگ نواحی وسیعی از روده شده و منجر به مرگ جنین می‌شود.

ناهنجاری‌های مجرای زرده‌ای

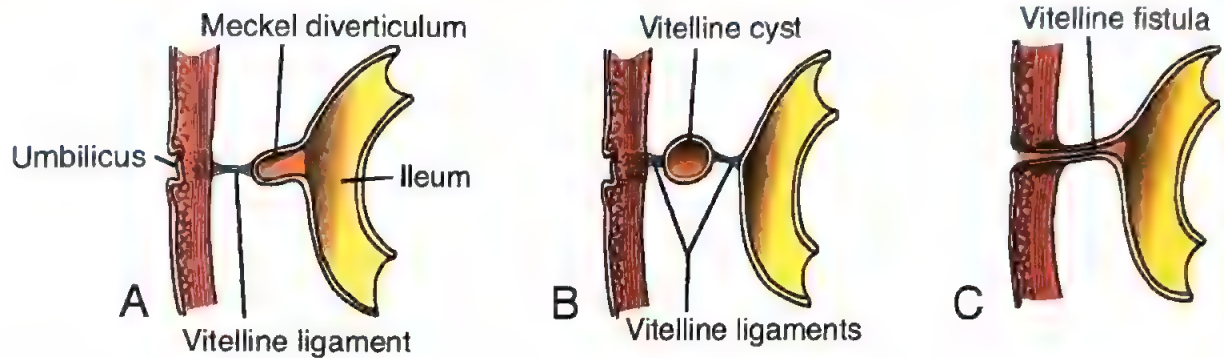
در ۲ تا ۴ درصد افراد، بخش کوچکی از مجرای زرده‌ای باقی‌مانده و یک جوانه از ایلئوم تحت عنوان **دیورتیکولوم مکل** (Meckel's diverticulum) یا **دیورتیکول ایلئال** (ileal diverticulum) را می‌سازد (شکل ۳۲۸-۱۵). در افراد بالغ، این دیورتیکول حدود ۴۰ تا ۶۰ سانتی‌متر از دریچه ایلئوسکال فاصله داشته و بر روی کنار آنتی‌مزاتریک ایلئوم قرار دارد و معمولاً هیچ علایمی ایجاد نمی‌کند. با وجود این، در صورت وجود بافت هتروتوپیک پانکراس یا مخاط معده در دیورتیکولوم ایلئال، زخم، خونریزی و یا حتی سوراخ‌شدگی ایجاد می‌شود. گاهی اوقات، هر دو انتهای مجرای زرده‌ای به طناب‌های لیفی تبدیل شده و بخش میانی آن یک کیست بزرگ به نام **انتروسیستوما** (enterocystoma) یا **کیست زرده‌ای** (vitelline cyst) می‌سازد (شکل ۳۲۸B-۱۵). از آنجایی که طناب‌های لیفی از حفره صفاقی عبور می‌کنند، ممکن است قوس‌های روده‌ای حول آنها پیچ بخورند و دچار انسداد شوند که این امر نیز منجر به احتقان یا وولولوس می‌شود. در یک نوع دیگر، مجرای زرده‌ای به طور کامل باز باقی می‌ماند و ارتباط مستقیمی بین ناف و روده‌ها ایجاد می‌کند. این ناهنجاری تحت عنوان **فیستول نافی** (umbilical fistula) یا **فیستول زرده‌ای** (vitelline fistula) شناخته می‌شود (شکل ۳۲۹C-۱۵). بنابراین ممکن است تخلیه مدفوع در ناف صورت گیرد.

نواقص چرخش روده

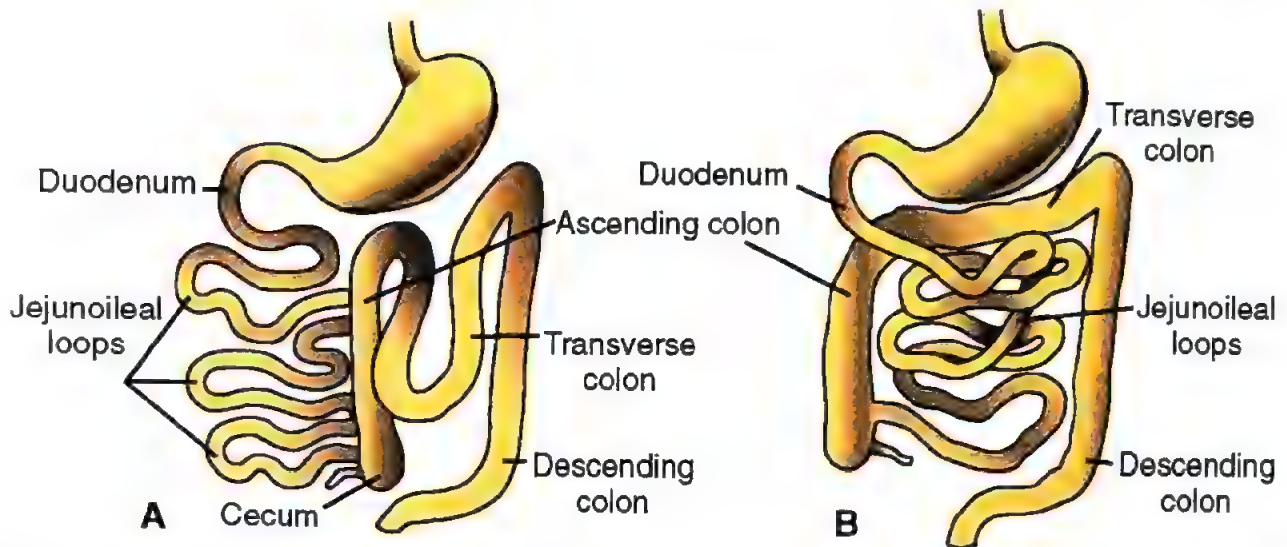
چرخش غیرطبیعی قوس روده‌ای می‌تواند منجر به



شکل ۳۱-۱۵. امفالوسل نقص قوس‌های روده‌ای در بازگشت به حفره بدن بعد از فتق فیزیولوژیک است. قوس‌های بیرون زده با آمنیون پوشیده شده‌اند. B. امفالوسل در نوزاد. C. نوزاد مبتلا به گاستروشیزی. قوس‌های روده از طریق نقص در جدار شکمی بدن بیرون می‌زنند و با آمنیون پوشیده نشده‌اند (فصل ۷ را ببینید). D. اولتراسوند در هفته ۲۲ از یک جنین مبتلا به امفالوسل (O) که از جدار شکمی بدن (A) بیرون زده است. ظاهر کروی این نقص به دلیل پوشیده شدن قوس‌های روده‌ای توسط آمنیون (که آنها را در جای خود نگه داشته است) می‌باشد. E. اولتراسوند در هفته ۱۶ از یک جنین مبتلا به گاستروشیزی (G). قوس‌های روده از طریق جدار شکم (A) بیرون زده و توسط آمنیون پوشیده نشده‌اند. بنابراین یک نمای بسیاری ناموزون پیدا می‌کنند. در D و E، رنگ‌های قرمز و آبی جریان خون را در گردش خون نافی نشان می‌دهند.



شکل ۳۲-۱۵ بقایای مجرای زرده‌ای. A. دیورتیکولوم مکل یا ایلئال همراه با طناب لیفی (رابط زرده‌ای). B. کیست زرده‌ای که توسط رباط‌های زرده‌ای به ناف و جدار ایلئوم متصل شده است. C. فیستول زرده‌ای که لومن ایلئوم را به ناف متصل کرده است.



شکل ۳۳-۱۵. A. چرخش غیرطبیعی قوس روده‌ای اولیه. کولون در سمت چپ شکم و قوس‌های روده کوچک در سمت راست هستند. ایلئوم از سمت راست وارد سکوم می‌شود. B. قوس روده‌ای اولیه ۹۰ درجه در جهت عقربه‌های ساعت می‌چرخد (چرخش معکوس). کولون عرضی از پشت دئودنوم عبور می‌کند.

فوقانی قرار می‌گیرد.

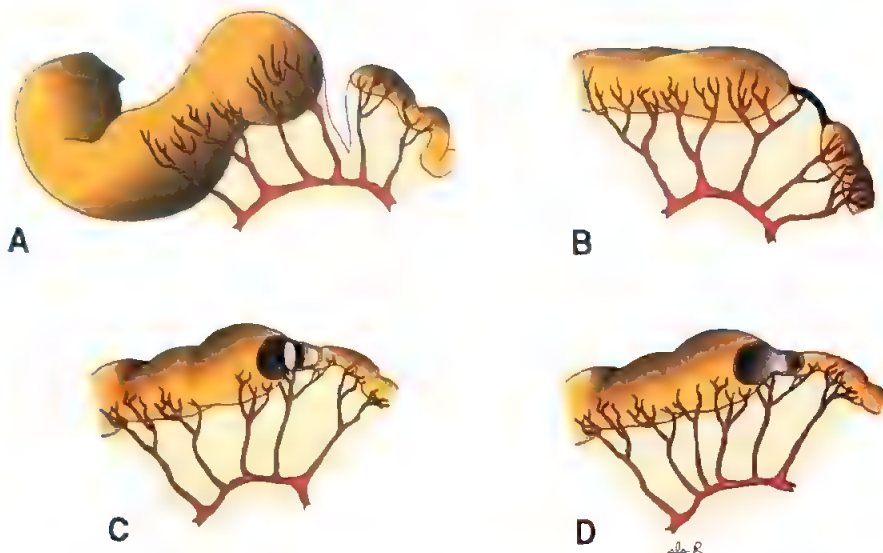
مضاعف (دوتا) شدن (duplication) قوس‌های روده‌ای و کیست‌ها می‌توانند در هر جایی از روده اتفاق بیفتند، ولی اغلب در ناحیه‌ای از ایلئوم (به صورت یک قطعه طویل تا یک دیورتیکولوم کوچک) دیده می‌شوند. علایم معمولاً در اوایل زندگی ایجاد می‌شود و در ۳۳ درصد موارد همراه با سایر نواقص مثل آترزی روده‌ای، مقعد سوراخ نشده، گاستروشیزی و امفالوسل است. منشأ این اختلالات ناشناخته است، با این حال ممکن است از تکثیر غیرطبیعی پارانشیم روده ایجاد شوند.

آترزی و استنوزیس روده

آترزی‌ها و استنوزیس‌ها (تنگی‌ها) ممکن است در هر جایی

پیچ‌خوردگی روده (**ولولوس** [volvulus]) و اختلال در خون‌رسانی شود. به طور طبیعی، قوس روده‌ای اولیه ۲۷۰ درجه در خلاف جهت عقربه‌های ساعت می‌چرخد. با این وجود، گاهی اوقات تنها ۹۰ درجه چرخش اتفاق می‌افتد، که در این حالت کولون و سکوم اولین بخش‌هایی از روده هستند که از طناب نافی به درون برمی‌گردند و در سمت چپ حفره شکم جای می‌گیرند (شکل ۳۳A-۱۵). سپس قوس‌های بعدی بازگشتی بیشتر به سمت راست می‌روند و **کولون سمت چپ (left-sided colon)** را می‌سازند.

چرخش معکوس قوس - روده‌ای وقتی اتفاق می‌افتد که قوس روده‌ای اولیه ۹۰ درجه در جهت عقربه‌های ساعت بچرخد. در این ناهنجاری، کولون عرضی از پشت دئودنوم عبور می‌کند (شکل ۳۳B-۱۵) و پشت شریان مزانتریک



شکل ۱۵-۳۴. شایع‌ترین آترزی‌ها و تنگی‌های (استنوزیس‌های) روده. (A) این مورد شایع‌ترین حالت بوده و در ۵۰ درصد موارد اتفاق می‌افتد. حالت (B) و (C) در ۲۰ درصد موارد و حالت (D) در ۵ درصد موارد رخ می‌دهد. ممکن است این نقایص در اثر مشکل در بیان *HOX* و *FGFs* و گیرنده‌های ویژه *FGF* در طی تمایز لوله گوارش و یا در اثر حوادث عروقی ایجاد شوند. آنهایی که در بخش فوقانی دئودنوم هستند ممکن است در اثر نقص در کانالیزه شدن مجدد به وجود آیند. آترزی‌ها (A-C) در ۹۵ درصد موارد و استنوزیس (D) فقط در ۵ درصد موارد اتفاق می‌افتد.

دئودنوم احتمالاً به دلیل نقص در مجرّادار شدن دوباره ایجاد می‌شود (شکل ۱۵-۱۸). ولی از بخش دیستال دئودنوم به سمت پایین‌تر، استنوزیس‌ها و آترزی‌ها بیشتر در اثر حوادث عروقی (vascular accidents) به وجود می‌آیند. این حوادث منجر به کاهش جریان خون و نکروز بافت و بالتبع ایجاد ضایعه می‌شود. ممکن است حوادث عروقی در اثر برد چرخیدن، ولولوس، گاستروشیزی، امفالوسل و سایر عوامل به وجود آیند. با این حال، شواهد جدید نشان می‌دهند که اختلالات تمایز لوله گوارش می‌تواند باعث ایجاد این نقایص شوند. اختلال در بیان ژن‌های *HOX* و ژن‌ها و گیرنده‌های خانواده *FGF* آترزی لوله گوارش را به وجود می‌آورند. در ۵۰ درصد موارد، یک ناحیه از روده از بین می‌رود و در ۲۰ درصد موارد، یک طناب لیفی باقی می‌ماند (شکل ۱۵-۳۴A,B). در ۲۰ درصد موارد دیگر، یک سنگ‌شدگی وجود دارد و یک دیافراگم نازک قطعات بزرگ‌تر و کوچک‌تر روده را از هم جدا می‌کند (شکل ۱۵-۳۴C). تنگی‌ها (استنوزیس‌ها) و آترزی‌های متعدد در ۱۰ درصد باقی مانده این نواقص (با شیوع ۵ درصد برای هر کدام از آنها) دیده می‌شود (شکل ۱۵-۳۴D). آترزی پوست سببی (apple peel atresia) ۱۰ درصد آترزی‌ها را تشکیل می‌دهد. این آترزی در بخش پروگزیمال ژژنوم دیده



شکل ۱۵-۳۵. آترزی پوست سببی که در ژژنوم اتفاق می‌افتد و ۱۰ درصد آترزی‌های روده را تشکیل می‌دهند. بخش درگیر روده، دور بقایای مزانتتر پیچ می‌خورد.

از روده اتفاق بیفتند. اغلب در دئودنوم و کمتر از همه در کولون و به میزان برابر در ژژنوم و ایلئوم (۱ مورد در هر ۱۵۰۰ تولد) ایجاد می‌شوند. آترزی‌ها در بخش فوقانی

می‌شود که در آن روده کوتاه شده و بخش دیستال به ضایعه، دور بقایای مزاتر می‌پیچد (شکل ۳۵-۱۵). اثرات آترزی‌ها بر روی نوزادان به وسعتی از روده که آسیب دیده و محل آن

بستگی دارد. کودکان مبتلا به این ناهنجاری، در هنگام تولد وزن کمی دارند و مبتلا به ناهنجاری‌های دیگری نیز می‌باشند.

■ پسین‌روده

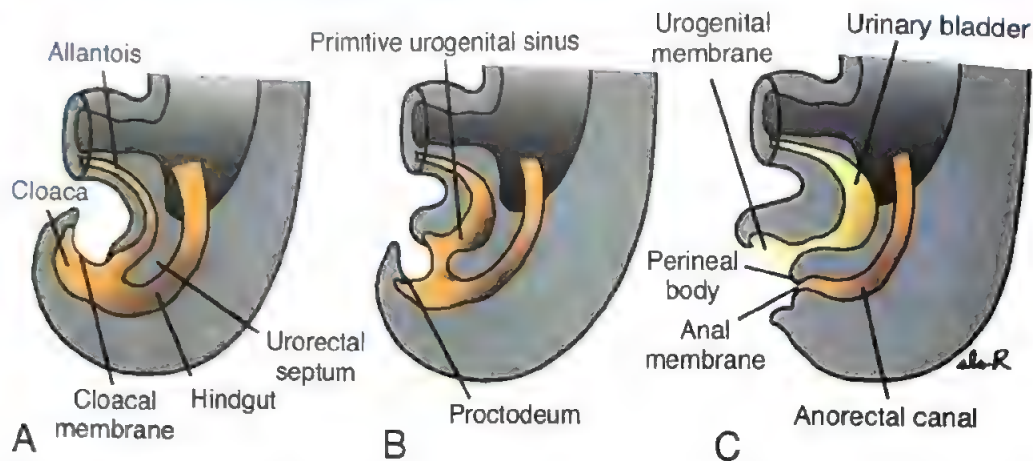
پسین‌روده به یک سوم دیستال کولون عرضی، کولون نزولی، سیگموئید، رکتوم (راست‌روده) و بخش بالایی مجرای مقعدی تبدیل می‌شود. همچنین اندودرم پسین‌روده پوشش داخلی مثانه و پیشابراه را نیز تشکیل می‌دهد (فصل ۱۶ را ببینید). بخش انتهایی پسین‌روده وارد ناحیه خلفی کلوآک یا **مجرای مقعدی - راست روده‌ای ابتدائی** (primitive anorectal canal) و آلانتوئیس وارد بخش قدامی یا سینوس ادراری - تناسلی ابتدائی (primitive urogenital sinus) می‌شود (شکل ۳۶A-۱۵). خود کلوآک یک حفره آستر شده توسط اندودرم است که در انتهای شکمی، توسط اکتودرم سطحی پوشیده شده است. این مرز بین اندودرم و اکتودرم، **غشای کلوآک** (cloacal membrane) را تشکیل می‌دهد (شکل ۳۶-۱۵). لایه‌ای از مزودرم به نام دیواره ادراری - **راست روده‌ای** (urorectal septum)، ناحیه بین آلانتوئیس و پسین‌روده را از هم جدا می‌کند. این دیواره از مزودرم گوه‌ای شکل بین آلانتوئیس و پسین‌روده پدید می‌آید (شکل ۳۶-۱۵). همچنان که زویان رشد می‌کند و خمیدگی دمی آن بیشتر می‌شود، نوک دیواره اورورکتال (ادراری - راست روده‌ای) به غشای کلوآکی نزدیک می‌شود (شکل ۳۶B,C-۱۵). در انتهای هفته هفتم، غشای کلوآک پاره شده و سوراخ مقعدی برای پسین‌روده و یک سوراخ قدامی برای سینوس ادراری - تناسلی ایجاد می‌گردد. در بین این دو، نوک دیواره اورورکتال، **جسم پیرینه‌ای** (perineal body) را می‌سازد (شکل ۳۶C-۱۵). بخش فوقانی (دوسوم فوقانی) مجرای مقعدی از اندودرم پسین‌روده و بخش تحتانی (یک سوم تحتانی) آن از اکتودرم اطراف **پروکتودنوم** (proctodeum) مشتق می‌شود (شکل ۳۶B,C-۱۵). اکتودرم ناحیه پروکتودنوم بر روی سطح بخشی از کلوآک، تکثیر یافته و به داخل اینواژینه می‌شود تا **گودی مقعدی** (anal pit) را به وجود آورد (شکل ۳۷D-۱۵). در ادامه، با از بین رفتن غشای کلوآک (که اکنون غشای

نکات بالینی

ناهنجاری‌های پسین‌روده

فیستول‌های راست روده‌ای - پیشابراهی (rectourethral) و **راست روده‌ای - واژنی** (rectovaginal) در یک مورد از هر ۵۰۰۰ تولد زنده دیده می‌شوند و در نتیجه تشکیل غیرطبیعی کلوآک و/یا دیواره اورورکتال رخ می‌دهند. به طور مثال، اگر کلوآک خیلی کوچک باشد یا دیواره اورورکتال به اندازه کافی در جهت دمی کشیده نشود، سوراخ پسین‌روده به سمت قدام جابه‌جا شده و به پیشابراه یا واژن ختم می‌شود (شکل ۳۷A,B-۱۵). شدت ناهنجاری **فیستول‌ها و آترزی‌های راست روده‌ای - مقعدی** (rectoanal) متنوع است و ممکن است به صورت یک لوله باریک یا بقایای لیفی متصل به سطح پیرینه باشد (شکل ۳۷C-۱۵). این نقایص احتمالاً ناشی از اختلال در بیان ژن‌ها در هنگام پیام‌رسانی اپی‌تلیومی - مزانشیمی هستند. **مقعد سوراخ نشده** (imperforate anus) زمانی اتفاق می‌افتد که غشای مقعدی پاره نشود (شکل ۳۷D-۱۵).

مگاکولون مادرزادی (congenital megacolon) به علت نبود گانگلیون‌های پاراسمپاتیک در جدار روده ایجاد می‌شود [مگاکولون آگانگلیونیک (aganglionic megacolon) یا **بیماری هیرشپرونک** (Hirschsprung disease)]. این گانگلیون‌ها از سلول‌های ستیغ عصبی که از چین‌های عصبی به جدار روده مهاجرت می‌کنند، ایجاد می‌شوند. جهش‌ها در ژن RET که گیرنده تیروزین کیناز بوده و در مهاجرت سلول‌های ستیغ عصبی مؤثر هستند (فصل ۱۸ را ببینید)، می‌تواند مگاکولون مادرزادی ایجاد کند. در بیشتر موارد، رکتوم (راست‌روده) درگیر شده است و در ۸۰ درصد موارد ضایعه تا وسط سیگموئید پیش می‌رود. فقط در ۱۰ تا ۲۰ درصد موارد، بخش‌هایی از کولون عرضی و کولون راست (صعودی) درگیر می‌شوند و در ۳ درصد موارد کل کولون مبتلا است.



شکل ۳۶-۱۵. ناحیه کلواک رویان در مراحل مختلف تکوین. A. پسین روده وارد بخش خلفی کلواک می‌شود که مجرای آنورکتال (مقعدی - راست روده‌ای) آینده خواهد بود. آلتوتویس وارد بخش قدامی کلواک می‌شود که سینوس ادراری - تناسلی آینده خواهد بود. دیواره اورورکتال یک مزودرم گوه‌ای شکل در بین آلتوتویس و پسین روده است. غشای کلواک که مرز (محدوده) شکمی کلواک را تشکیل می‌دهد، از اکتودرم و اندودرم ساخته شده است. B. با ادامه خمیدگی دمی رویان، دیواره اورورکتال به غشای کلواک نزدیک می‌شود. C. طولی شدن تکه تناسلی، بخش ادراری - تناسلی کلواک را به سمت جلو می‌راند. پاره‌شدن غشای کلواک سوراخی برای پسین روده و سینوس ادراری - تناسلی ایجاد می‌کند. نوک دیواره اورورکتال، جسم پرینه‌ای را می‌سازد.

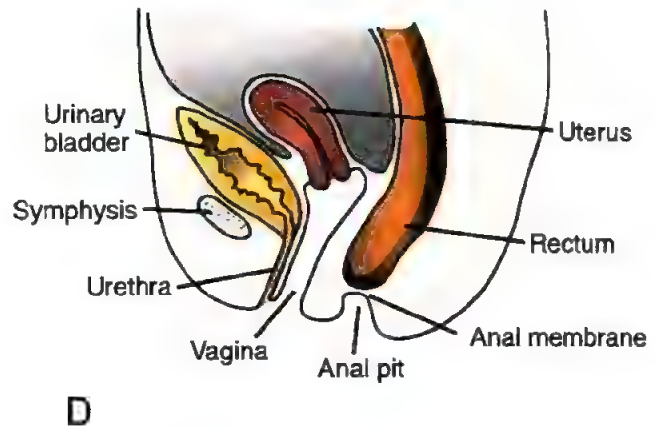
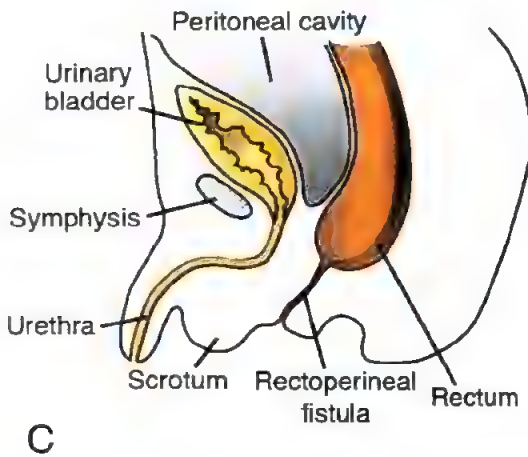
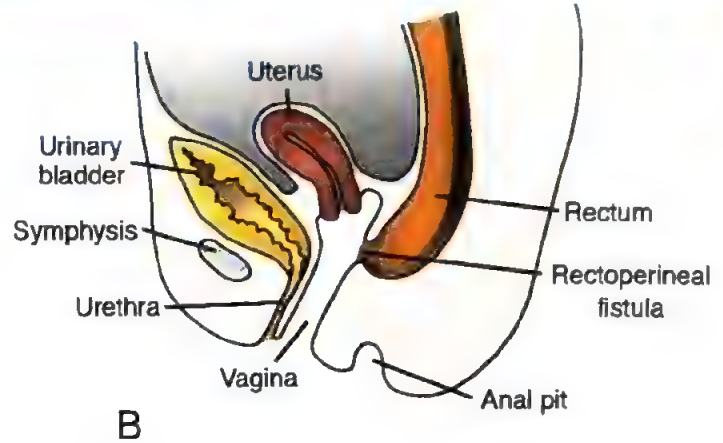
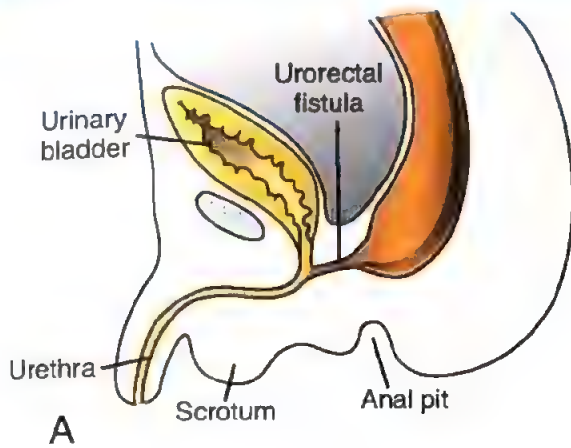
برهم‌کنش متقابل بین اندودرم لوله گوارش (اپی‌تلیوم) و مزودرم اطراف آن بستگی دارد (یک برهم‌کنش اپی‌تلیومی - مزانشیمی). ژن‌های *HOX* مزودرم که توسط *SHH* ترشح شده از اندودرم لوله گوارش القا می‌شوند، در تنظیم سازمان‌دهی سری - دمی لوله گوارش و مشتقات آن نقش دارند. دستگاه گوارش از غشای دهانی - حلقی تا غشای کلواک کشیده شده (شکل ۵-۱۵) و به بخش‌های روده حلقی، پیشین روده، میان روده و پسین روده تقسیم می‌شود. روده حلقی به حلق و غدد مربوطه تبدیل می‌شود (فصل ۱۷ را ببینید).

پیشین روده به مری، نای و جوانه‌های ریوی، معده و بخش فوقانی دئودنوم تا محل ورود مجرای صفراوی تبدیل می‌شود. علاوه بر این کبد، پانکراس و دستگاه صفراوی نیز به شکل بیرون‌زدگی‌هایی از اپی‌تلیوم اندودرمی بخش فوقانی دئودنوم ایجاد می‌شوند (شکل ۱۵-۱۵). از آنجایی که بخش فوقانی پیشین روده توسط یک دیواره (دیواره نایی - مروی) به دو بخش تقسیم می‌شود (در خلف، مری و در قدام نای و جوانه‌های ریوی) ممکن است انحراف این دیواره ارتباطات غیرطبیعی بین مری و نای ایجاد کند. طناب‌های اپی‌تلیومی کبد و دستگاه صفراوی به داخل دیواره عرضی رشد کرده (شکل ۱۵-۱۵) و به پارانشیم تبدیل می‌شوند. سلول‌های خون‌ساز (که تعداد آنها در کبد در زمان قبل از تولد در مقایسه با پس از تولد

مقعدی [anal membrane] نامیده می‌شود، پیوستگی بخش‌های فوقانی و تحتانی مجرای مقعدی برقرار می‌شود. از آنجایی که بخش دمی مجرای مقعدی از اکتودرم منشأ می‌گیرد، این بخش توسط شریان‌های رکتال تحتانی که شاخه‌هایی از شریان‌های پودندال داخلی هستند، خون‌رسانی می‌شود. اما بخش فوقانی مجرای مقعدی از اندودرم منشأ گرفته و توسط شریان رکتال فوقانی که امتداد شریان مزانتریک تحتانی (شریان پسین روده) است، خون‌رسانی می‌شود. محل به هم رسیدن بین نواحی اندودرمی و اکتودرمی مجرای مقعدی توسط خط شانه‌ای (pectinate line) مشخص می‌شود. این خط بلافاصله در زیر ستون‌های مقعدی (anal columns) قرار گرفته است. در این خط، اپی‌تلیوم از نوع استوانه‌ای به نوع سنگفرشی مطابق تبدیل می‌شود.

خلاصه

اپی‌تلیوم دستگاه گوارش و پارانشیم مشتقات آن از اندودرم و بافت همبند و اجزاء عضلانی و صفاقی آن از مزودرم منشأ می‌گیرند. نواحی مختلف لوله گوارش مثل مری، معده، دئودنوم و غیره توسط شیب غلظت RA اختصاصی می‌شوند. این شیب غلظتی باعث بیان عامل رونویسی خاص هر ناحیه می‌شود (شکل ۲۸-۱۵). همچنین تمایز لوله گوارش و مشتقات آن به



شکل ۳۷-۱۵. فیستول‌های اورورکتال (A) و رکتوواژینال (B) که در اثر جدا نشدن کامل پسین روده از سینوس ادراری - تناسلی توسط دیواره اورورکتال ایجاد می‌شوند. این نقایص همچنین زمانی که کلوآک خیلی کوچک باشد، ایجاد شده و باعث به جلو رانده شدن سوراخ پسین روده می‌شود. (C) (فیستول) رکتوپرینه‌آل. این نقایص احتمالاً به دلیل بیان نامناسب ژن‌ها در طی پیام‌رسانی اپی‌تلیومی - مزانشیمی در این ناحیه ایجاد می‌شوند. (D) مقعد سوراخ نشده به دلیل پاره‌نشدن غشای مقعدی ایجاد می‌شود.

وارد بند ناف می‌شود (فتق فیزیولوژیک) (شکل ۲۶-۱۵) و در طی هفته دهم به حفره شکم برمی‌گردد. همزمان که این روند صورت می‌گیرد قوس میان روده ۲۷۰ درجه در خلاف جهت عقربه‌های ساعت می‌چرخد (شکل ۲۷-۱۵). باقی ماندن مجرای زرده‌ای، عدم بازگشت قوس‌های روده‌ای به حفره شکم، چرخش غیرطبیعی، استنوزیس (تنگی) و مضاعف‌شدن (دوتاشدگی) بخش‌هایی از روده، ناهنجاری‌های شایع هستند.

پسین روده به یک سوم دیستال کولون عرضی تا بخش فوقانی مجرای مقعدی تبدیل می‌شود. بخش دیستال مجرای مقعدی از اکتودرم منشأ می‌گیرد. پسین روده وارد بخش خلفی کلوآک (مجرای مقعدی - راست روده‌ای [آنورکتال آینده]) می‌شود. البته آلانتوئیس وارد بخش قدامی کلوآک (سینوس ادراری - تناسلی [اوروژنییتال] آینده) می‌شود. دیواره

بسیار زیاد است، سلول‌های کوپفر و سلول‌های بافت همبند از مزودرم منشأ می‌گیرند. پانکراس از یک جوانه شکمی و یک جوانه پشتی تشکیل می‌شود. این جوانه‌ها بعداً به هم متصل شده و پانکراس نهایی را می‌سازند (شکل‌های ۱۹-۱۵ و ۲۰-۱۵). گاهی اوقات این دو جوانه پانکراسی، دئودنوم را احاطه کرده (پانکراس حلقوی) و باعث تنگی روده می‌شوند (شکل ۲۳-۱۵).

میان روده، قوس روده‌ای اولیه را می‌سازد. میان روده از (شکل ۲۴-۱۵) دئودنوم در بخش دیستال نسبت به ورودی مجرای صفراوی تا محل اتصال دوسوم پروگزیمال کولون عرضی و یک سوم دیستال آن امتداد دارد. رأس قوس اولیه به طور موقت با کیسه زرده از طریق مجرای زرده‌ای ارتباط دارد. در طی هفته ششم، این قوس به قدری سریع رشد می‌کند که

نشان‌دهنده منشأ دوگانه آن است. بنابراین بخش سری این مجرا توسط شریان رکتال فوقانی (شاخه‌ای از شریان مزانتریک تحتانی که شریان پسین روده است) ولی بخش دمی مجرای مقعدی توسط شریان رکتال تحتانی (شاخه‌ای از شریان پودندال داخلی) خونرسانی می‌شود.

□ پرسش‌ها

۱. اولتراسوند پیش از تولد نشان‌دهنده پلی‌هیدرامنیوس در هفته ۳۶ بوده و در هنگام تولد، مقدار زیادی مایع در دهان نوزاد وجود داشته است. تنفس نوزاد به سختی صورت می‌گرفت. چه نقص مادرزادی ممکن است باعث این شرایط شده باشد؟
۲. اولتراسوند پیش از تولد در هفته بیستم، نشان‌دهنده توده‌ای در خط وسط بود که به نظر می‌رسد حاوی روده و دارای یک غشاء باشد. تشخیص شما چیست و پیش‌آگهی این نوزاد چگونه خواهد بود؟
۳. هنگام تولد، در واژن یک نوزاد مؤنث، مکنونیوم (meconium) دیده می‌شود و مقعد او سوراخ ندارد. این نوزاد مبتلا به چه نقص مادرزادی است؟ منشأ جنین‌شناسی آن چیست؟

اورورکتال باعث تقسیم‌شدن این دو ناحیه می‌شود (شکل ۳۶-۱۵) و پاره‌شدن غشای کلوآک پوشاننده این ناحیه، باعث ارتباط مقعد و سینوس ادراری - تناسلی با محیط بیرون می‌شود. ناهنجاری‌ها در اندازه بخش خلفی کلوآک، سوراخ مقعد را به سمت جلو جابجا می‌کند و باعث فیستول‌ها و آترزی‌های راست روده‌ای - واژنی (رکتوواژینال) و راست روده‌ای - پیشابراهی (رکتواورترال) می‌شود (شکل ۳۷-۱۵). مزانتیر پشته برای روده یک ساختار ممتد از انتهای دمی مری تا مزورکتوم است. مزانتیر شکمی از مزوگاستریوم شکمی ساخته شده و بخشی از دیواره عرضی می‌باشد. مزانتیر شکمی دو بخش دارد: (۱) چادرینه کوچک که از کبد تا معده و بخش پروگزیمال دئودنوم کشیده شده است؛ و (۲) رباط داسی‌شکل که از کبد تا جدار شکمی بدن امتداد دارد. مزانتیر پشته با مزانتیر شکمی در یک امتداد قرار گرفته و با یکدیگر احشای شکم را در موقعیت‌های آناتومیک طبیعی خود نگه می‌دارند. همچنین این مزانتیرها محل عبور عروق، لنفاتیک و اعصاب برای احشاء هستند. صفاق یک غشای سروزی است که احشا (صفاق احشایی) را پوشانده و بر روی جدار خلفی بدن برمی‌گردد تا صفاق جداری را بسازد.

مجرای مقعدی از اندودرم (بخش سری) و اکتودرم (بخش دمی) مشتق می‌شود. بخش دمی با اینواژیناسیون اکتودرم اطراف پروکتودنوم تشکیل می‌شود. خونرسانی مجرای مقعدی

دستگاه ادراری - تناسلی



پرونفریک ناپدید می‌گردد.

مزونفروز

مزونفروز و مجاری مزونفریک از مزودرم بینابینی قطعات سینه‌ای فوقانی تا کمری فوقانی (L3) مشتق می‌شوند (شکل ۱۶-۲). در اوایل هفته چهارم تکوین، هنگام محو شدن دستگاه پرونفریک، اولین لوله‌های دفعی مزونفروز به وجود می‌آیند. این توبول‌ها به سرعت طویل شده و یک قوس S شکل به وجود می‌آورند که پس از کسب یک کلافه مویرگی، در انتهای داخلی خود دارای گلومرول (glomerulus) خواهد شد (شکل ۱۶-۳A). لوله‌ها در اطراف گلومرول، کیپسول بومن (Bowman's capsule) را ایجاد می‌کنند که مجموعه این ساختارها، جسمک کلیوی (renal corpuscle) را تشکیل می‌دهند. در قسمت خارجی، لوله وارد مجرای جمع‌کننده طولی که مجرای مزونفریک (mesonephric duct) یا مجرای ولفی (Wolffian duct) نامیده می‌شود، می‌گردد (شکل‌های ۱۶-۲ و ۱۶-۳).

در وسط ماه دوم، مزونفروز ارگان بزرگ و بیضی شکلی را در هر طرف خط وسط به وجود می‌آورد (شکل ۱۶-۳). از آنجایی که گناد در حال تکوین در سمت داخل آن قرار دارد، ستیغ به وجود آمده توسط این دو ارگان را ستیغ ادراری - تناسلی (urogenital ridge) می‌نامند (شکل ۱۶-۳). در حالی که لوله‌های دمی هنوز در حال تکوین هستند، لوله‌ها و گلومرول‌های سری تحلیل می‌روند و تا پایان ماه دوم، اکثر آنها محو می‌شوند. در جنس مذکر، تعداد اندکی از لوله‌های دمی و مجرای مزونفریک باقی مانده و در تشکیل دستگاه تناسلی شرکت می‌کنند، اما در جنس مؤنث همه آنها از بین می‌روند.

دستگاه ادراری - تناسلی (urogenital system) را می‌توان از نظر عملکرد به دو جزء کاملاً مجزا تقسیم کرد: دستگاه ادراری (urinary system) و دستگاه تناسلی (genital system). هم از نظر آناتومیک و هم از نظر جنین‌شناختی، این دو دستگاه کاملاً با هم در ارتباط هستند. هر دو دستگاه از یک ستیغ مزودرمی مشترک (مزودرم بینابینی) در جدار خلفی حفره شکم به وجود می‌آیند. در ابتدا مجاری خروجی هر دو دستگاه به یک حفره مشترک یعنی کلوآک ختم می‌شوند.

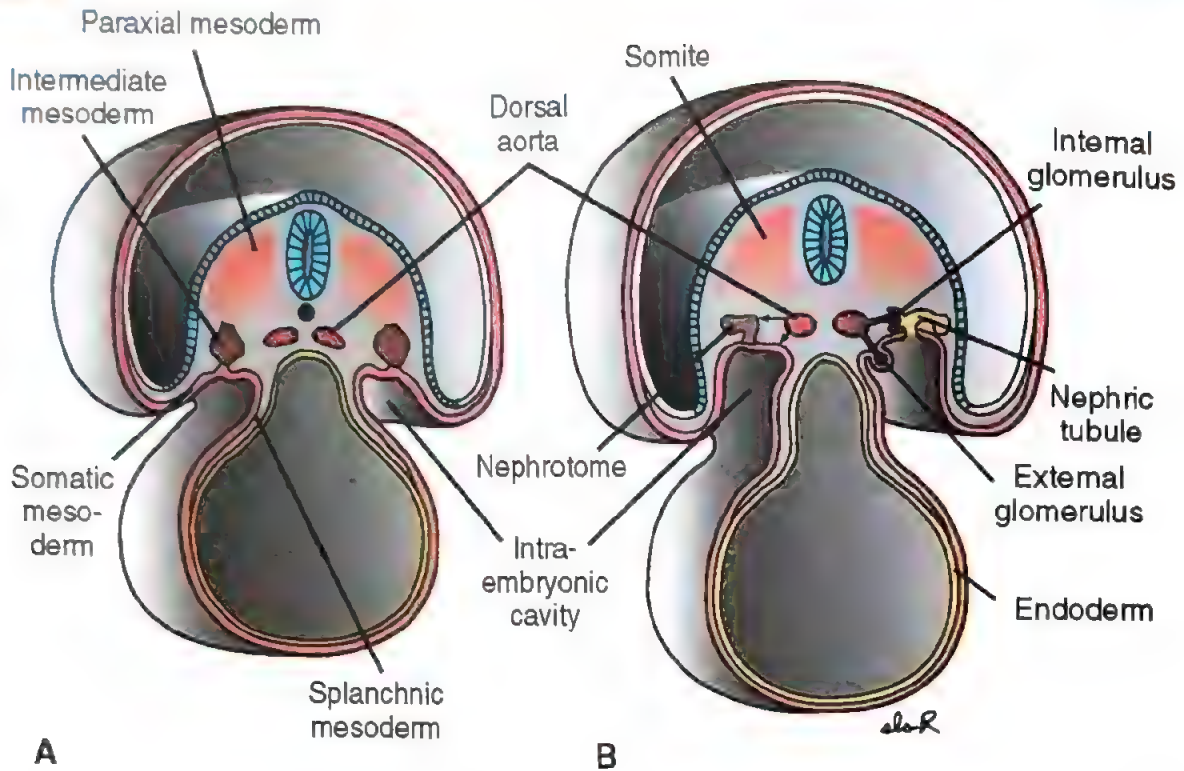
■ دستگاه ادراری

دستگاه‌های کلیوی

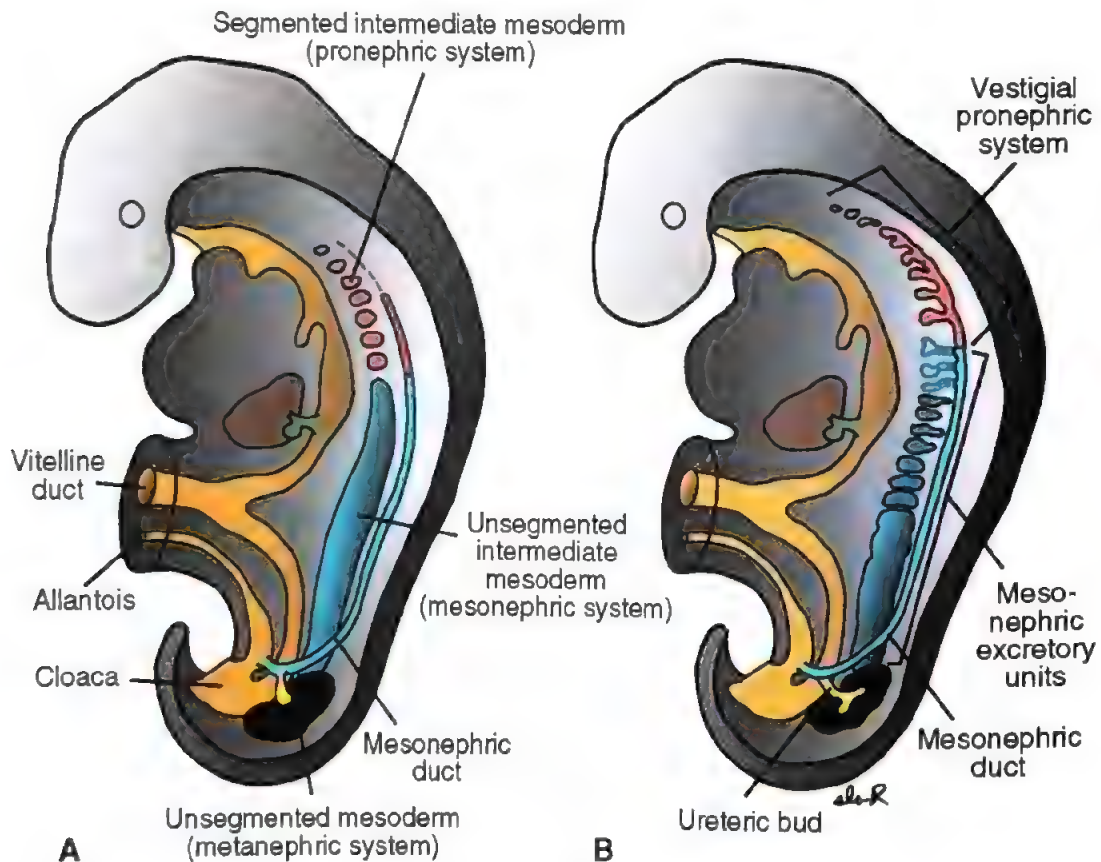
در طی زندگی درون رحمی انسان، سه دستگاه کلیوی از سمت سری به سمت دمی به وجود می‌آیند که اندکی با هم همپوشانی دارند: پرونفروز (pronephros)، مزونفروز (mesonephros) و متانفروز (metanephros). پرونفروز اولین دستگاه بوده که ابتدایی و بدون عملکرد می‌باشد. مزونفروز دومین دستگاهی است که به وجود می‌آید و ممکن است برای مدت کوتاهی در اوایل زندگی جنینی عمل کند و متانفروز (سومین دستگاه)، کلیه دائمی را به وجود می‌آورد.

پرونفروز

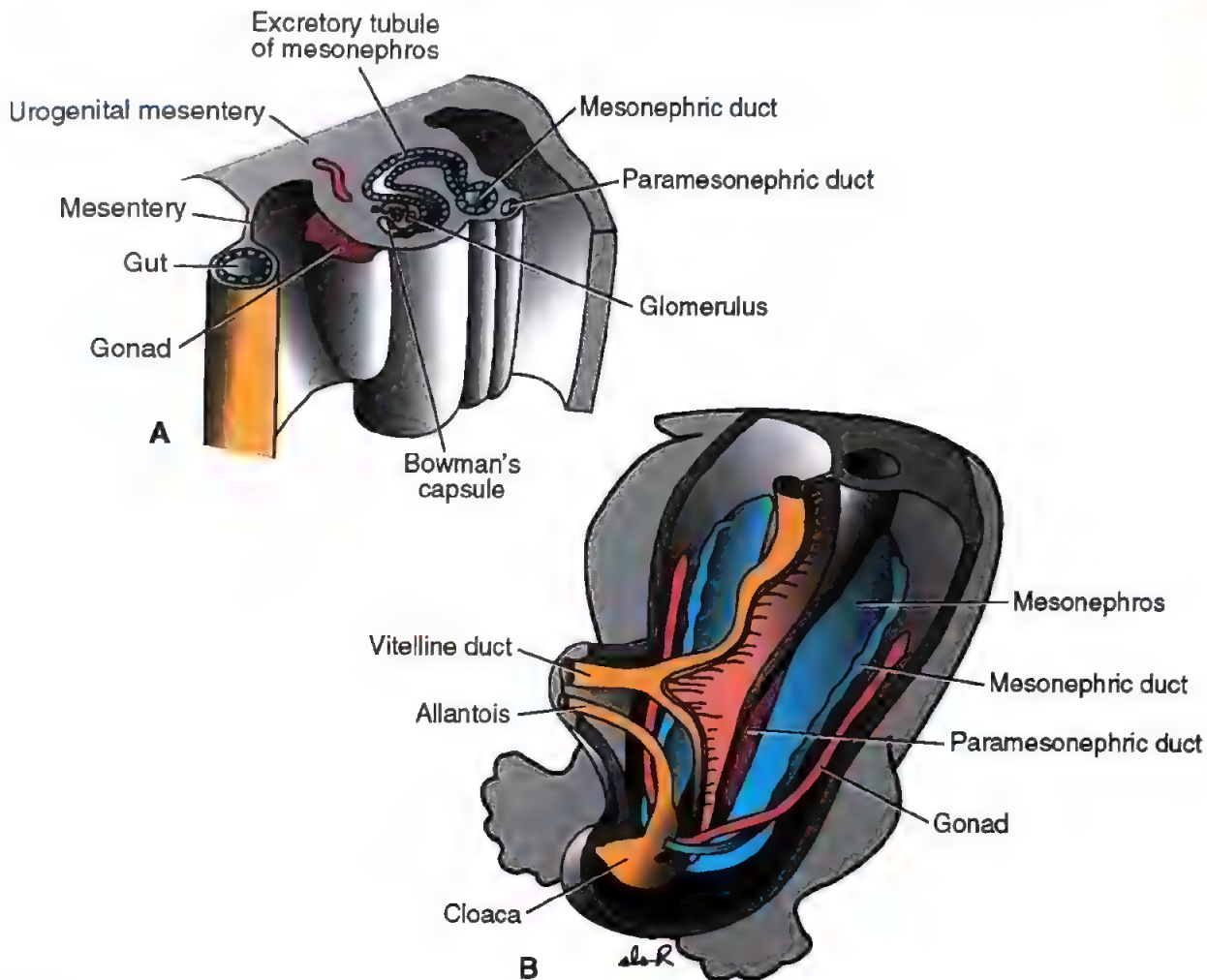
در ابتدای هفته چهارم، پرونفروز با ۷ تا ۱۰ گروه سلولی توپر در ناحیه گردنی ظاهر می‌شوند (شکل‌های ۱۶-۱ و ۱۶-۲). این گروه‌ها واحدهای دفعی ناقصی را به نام نفروتوم (nephrotom) می‌سازند که پیش از ظهور واحدهای دمی‌تر، محو می‌شوند. در انتهای هفته چهارم، تمام علایم دستگاه



شکل ۱-۱۶. مقاطع عرضی رویان در مراحل مختلف تکوین برای نشان دادن نحوه شکل‌گیری لوله‌های کلیوی. ۱. روز ۲۱. B. روز ۲۵. به شکل‌گیری گلومرول‌های داخلی و خارجی و ارتباط باز بین حفره درون رویانی و لوله‌های کلیوی توجه کنید.



شکل ۲-۱۶. ارتباط مزودرم بینابینی دستگاه‌های پرونفریک، مزونفریک و متانفریک، در نواحی گردنی و سینه‌ای فوقانی، مزودرم بینابینی قطعه‌قطعه است و در ناحیه سینه‌ای تحتانی، کمری و خاجی به شکل توده‌ای توپر و یکپارچه به نام طناب نفروژنیک در می‌آید. به محرای جمع‌کننده طولی توجه کنید که در ابتدا توسط پرونفرور و سپس توسط مزونفرور (مجرای مزونفریک) ایجاد می‌شود. B. لوله‌های دفعی دستگاه‌های پرونفریک و مزونفریک در رویان ۵ هفته‌ای.



شکل ۳-۱۶. A. مقطع عرضی از ستیغ ادراری - تناسلی در ناحیه سینه‌ای تحتانی در رویان ۵ هفته‌ای که نشان‌دهنده شکل گرفتن یک لوله دفعی دستگاه مزونفریک است. به ظهور کیسول بومن و ستیغ گنادال توجه کنید. مزونفروز و گناد به وسیله یک مزانتر ادراری - تناسلی پهن به دیواره خلفی بدن متصل هستند. B. ارتباط بین گناد و مزونفروز. به اندازه مزونفروز توجه کنید. مجرای مزونفریک (مجرای ولفی) در کنار خارجی مزونفروز قرار دارد.

کلاهیک در انتهای دیستال آن قرار گرفته است، نفوذ می‌کند (شکل ۴-۱۶). سپس جوانه متسع شده و لگنچه کلیوی ابتدایی (primitive renal pelvis) را تشکیل می‌دهد که پس از تقسیم به دو بخش سری و دمی، در آینده کالیکس‌های اصلی (major calyces) را خواهد ساخت (شکل ۵A,B-۱۶).

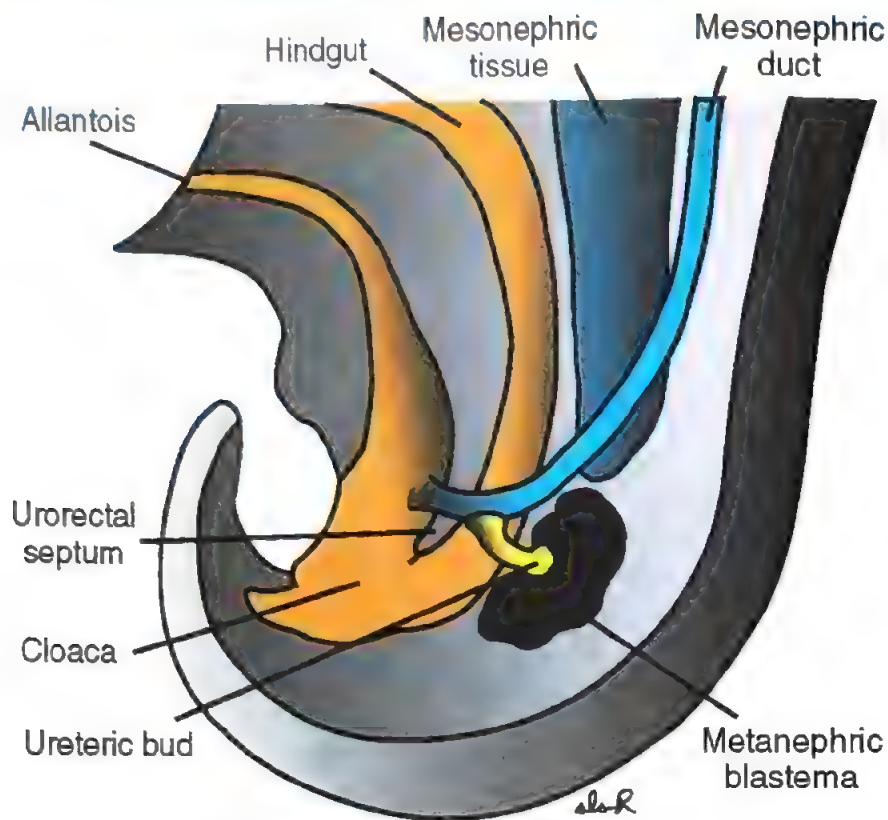
هر کالیکس هنگام فرو رفتن در بافت متانفریک، دو جوانه جدید را می‌سازد. این جوانه‌ها نیز به تقسیم خود ادامه می‌دهند تا ۱۲ یا تعداد بیشتری از نسل لوله‌ها را به وجود آورند (شکل ۵-۱۶). ضمناً در بخش محیطی، لوله‌های بیشتری تا پایان ماه پنجم تولید می‌شوند. لوله‌های رده دوم بزرگ شده و لوله‌های رده سوم و چهارم در آن جذب می‌شوند به طوری که کالیکس‌های فرعی (minor calyces) لگنچه کلیوی به

متانفروز: کلیه دائمی

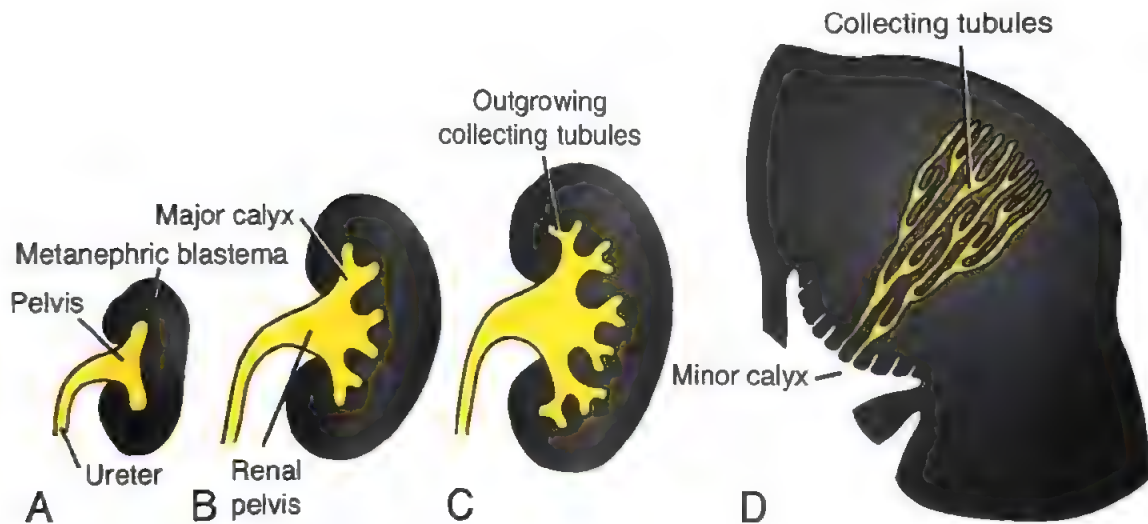
سومین ارگان ادراری یعنی متانفروز یا کلیه دائمی، در هفته پنجم تکوین ظاهر می‌شود. با روشی مشابه با دستگاه مزونفریک، واحدهای دفعی متانفروز از مزودرم متانفریک منشأ می‌گیرند (شکل ۴-۱۶). نحوه تکوین دستگاه مجرای متانفروز با دستگاه‌های کلیوی دیگر متفاوت است.

دستگاه جمع‌کننده

مجاری جمع‌کننده کلیه دائمی از جوانه حالب (ureteric bud) به وجود می‌آیند. جوانه حالب به شکل یک بیرون‌زدگی از مجرای مزونفریک در نزدیکی ورودی آن به کلوآک می‌باشد (شکل ۴-۱۶). این جوانه به بافت متانفریک که به صورت یک



شکل ۱۶-۴. ارتباط بین پسین روده و کلواک در انتهای هفته پنجم. جوانه حالبی، مزودرم متانفریک (بلاستما) را سوراخ می‌کند.



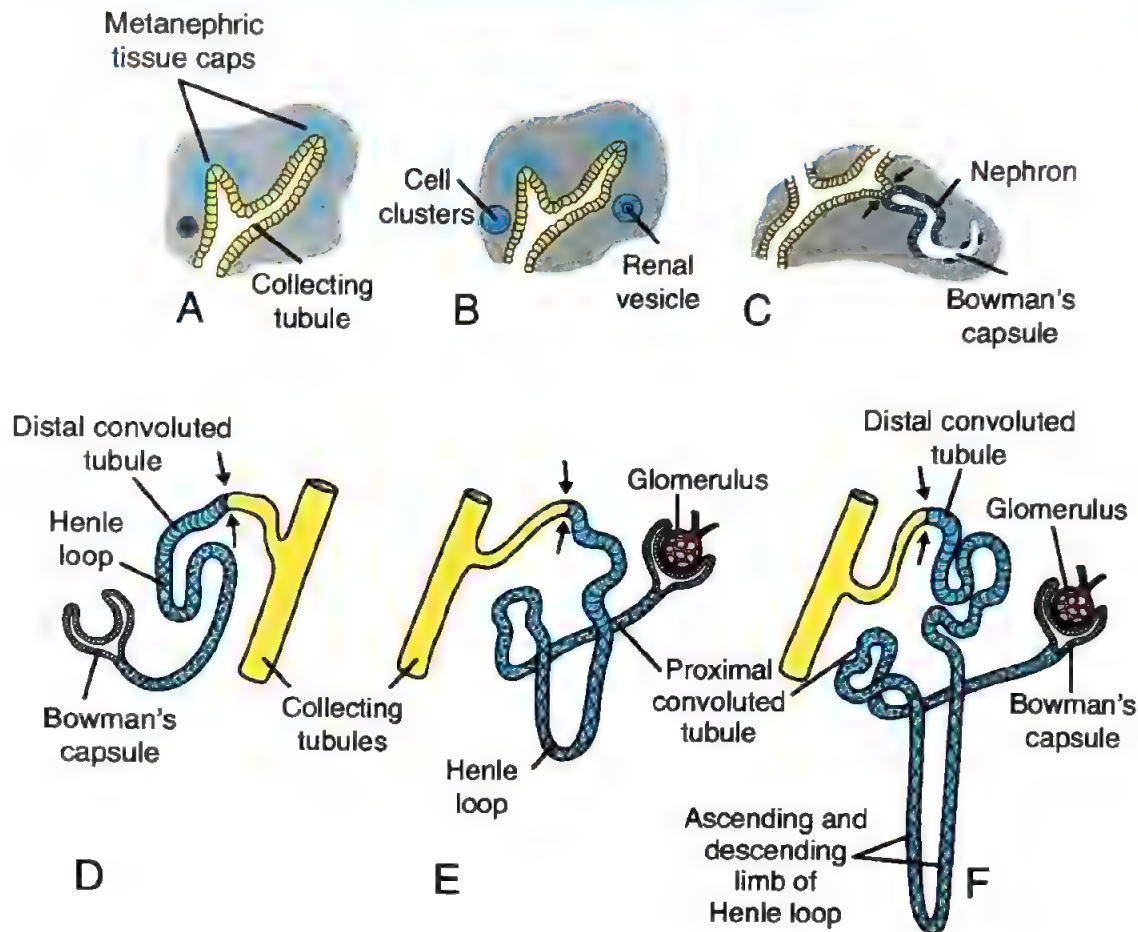
شکل ۱۶-۵. تشکیل لگنچه کلیه، کالیکس‌ها و لوله‌های جمع‌کننده متانفروز. A. هفته ششم. B. در پایان هفته ششم. C. هفته هفتم. D. نوزاد تازه متولد شده. به شکل هرمی لوله‌های جمع‌کننده که وارد کالیکس‌های فرعی می‌شوند، توجه کنید.

کننده را به وجود می‌آورد.

دستگاه دفعی

هر لوله جمع‌کننده که جدیداً تشکیل شده، در انتهای دیستال خود به وسیله کلاهک بافت متانفریک (metanephric tissue cap) پوشیده شده است (شکل ۱۶-۶A). تحت اثر

وجود می‌آیند. با ادامه تکوین، لوله‌های جمع‌کننده (collecting tubules) رده‌های پنجم و رده‌های بعد از آن، به طور قابل ملاحظه‌ای طولیل شده و به سمت کالیکس‌های فرعی همگرا شده و هرم کلیوی (renal pyramid) را تشکیل می‌دهند (شکل ۱۶-۵D). جوانه حالبی حالب، لگنچه کلیوی و کالیکس‌های اصلی و فرعی و تقریباً ۱ تا ۳ میلیون لوله جمع



شکل ۶-۱۶. A-F. تکوین واحد دفعی متانفریک. پیکان‌ها محلی را نشان می‌دهند که واحد دفعی (آبی) یک ارتباط آزاد با دستگاه جمع‌کننده (زرد) به وجود می‌آورد و به ادرار اجازه می‌دهد از گلومرول به درون مجاری جمع‌کننده جریان یابد.

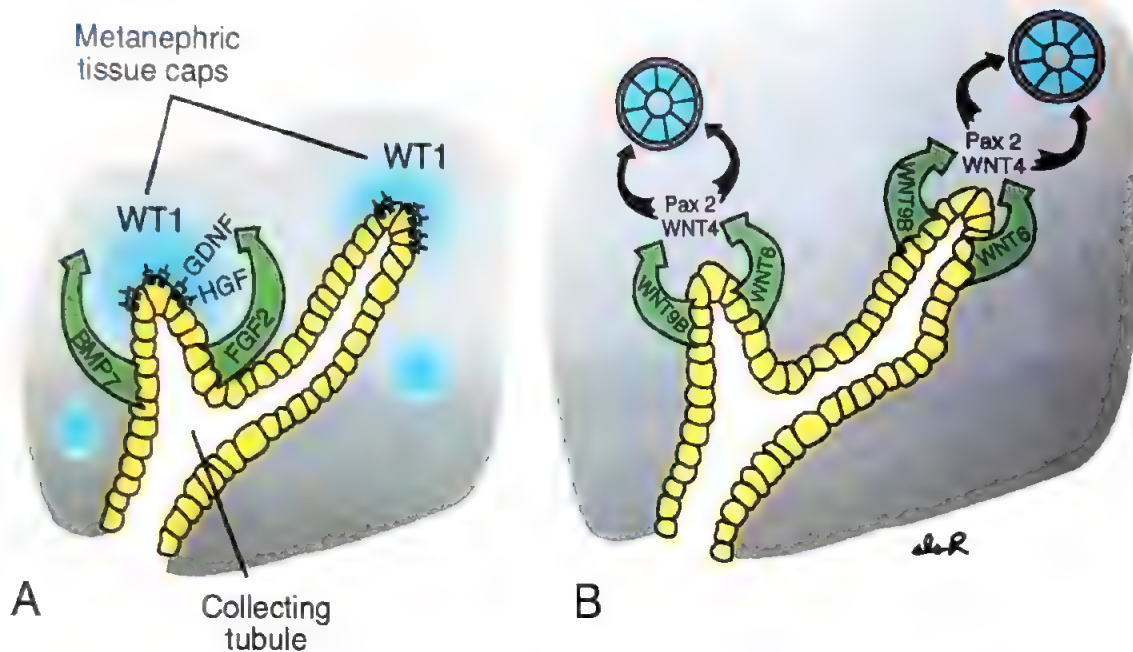
به این ترتیب، کلیه از دو منشأ به وجود می‌آید: (۱) مزودرم متانفریک که واحدهای دفعی را می‌سازد و (۲) جوانه حالبی که دستگاه جمع‌کننده را پدید می‌آورد.

نفرورها تا موقع تولد هم ایجاد می‌شوند، به طوری که در این زمان تقریباً یک میلیون نفرور در هر کلیه وجود دارد. تولید ادرار از هفته ۱۲، بعد از تمایز مویرگ‌های گلومرولی که در هفته دهم شروع به تشکیل می‌کنند، آغاز می‌شود. در هنگام تولد، کلیه‌ها ظاهر لبوله دارند اما این لبولاسیون در طی دوران نوزادی در نتیجه رشد بیشتر نفرورها (هر چند که افزایشی در تعداد آنها وجود ندارد) از بین می‌رود.

تنظیم مولکولی تکوین کلیه

همانند اکثر ارگان‌ها، تمایز کلیه به برهم‌کنش بین اپی‌تلیوم و مزانشیم وابسته است. در این مورد، اپی‌تلیوم جوانه حالبی از منشأ مزونفروز با مزانشیم بلاستمای متانفریک برهم‌کنش دارد

القایی لوله، سلول‌های بافت کلاهی، وزیکل‌های کوچکی را با نام **وزیکل‌های کلیوی** (renal vesicles) ایجاد می‌کنند. این وزیکل‌ها نیز لوله‌های S شکل کوچکی را به وجود می‌آورند (شکل ۶-۱۶C,B). مویرگ‌ها به داخل فرورفتگی یک انتهای S رشد می‌کنند و به **گلومرول‌ها** تمایز می‌یابند. این لوله‌ها همراه با گلومرول‌های خود، **نفرورها** (nephrons) یا **واحدهای دفعی** (excretory units) را به وجود می‌آورند. انتهای پروگزیمال هر نفرور، **کپسول بومن** (Bowman's capsule) را به وجود می‌آورد که یک گلومرول به عمق آن نفوذ کرده است (شکل ۶-۱۶C,D). انتهای دیستال نفرور نیز با یکی از لوله‌های جمع‌کننده ارتباط آزادی دارد که گذرگاهی را از کپسول بومن تا واحد جمع‌کننده ایجاد می‌کند. طول شدن مداوم لوله دفعی منجر به وجود آمدن **لوله خمیده نزدیک** (proximal convoluted tubule)، **قوس هنله** (loop of Henle) و **لوله خمیده دور** (distal convoluted tubule) می‌شود (شکل ۶-۱۶E,F).



شکل ۷-۱۶. ژن‌های درگیر در تمایز کلیه. A. بیان *WT1* شده توسط مزانشیم، این بافت را قادر به پاسخ دادن در برابر القا صورت گرفته توسط جوانه خالبی می‌کند. عامل نوروتروفیک مشتق از گلیال (*GDNF*) و عامل رشد هپاتوسیت (*HGF*) نیز که توسط مزانشیم تولید می‌شوند، با گیرنده‌های خود (به ترتیب *RET* و *MET*) در اپی‌تلیوم جوانه خالبی برهم‌کنش دارند تا رشد جوانه و حفظ این برهم‌کنش‌ها را تحریک کنند. عوامل رشد *BMP7* و *FGF2* تکثیر مزانشیم و پایداری بیان *WT1* را تحریک می‌کند. B. *WNT6* و *WNT9B* مترشح از شاخه‌های اپی‌تلیوم جوانه خالبی باعث تنظیم افزایشی *PAX2* و *WNT4* در مزانشیم اطراف می‌شود. این ژن‌ها نیز در عوض باعث اپی‌تلیومی شدن (*PAX2*) مزانشیم و تشکیل لوله‌ها (*WNT4*) می‌شود. تغییراتی در ماتریکس خارج سلولی نیز اتفاق می‌افتد به طوری که لامینین و کلاژن نوع ۴، غشای پایه‌ای (نازنجی) برای سلول‌های اپی‌تلیومی می‌سازند.

یا مرگ برنامه‌ریزی شده سلول را مهار کرده و محرک تقسیم مزانشیم متانفریک (که باعث ادامه تولید *WT1* می‌شود)، هستند. همچنین جوانه‌های خالبی از طریق تولید *WNT6* و *WNT9B* که باعث تنظیم افزایشی *PAX2* و *WNT4* در مزانشیم متانفریک می‌گردد، باعث تبدیل مزانشیم به یک بافت اپی‌تلیومی برای تشکیل نفرون می‌شوند. *PAX2* متراکم شدن سلول‌های مزانشیم را که مقدمه تشکیل لوله است، تحریک می‌کند. در حالی که *WNT4* باعث اپی‌تلیومی شدن مزانشیم متراکم و تشکیل لوله‌ها می‌شود (شکل ۷B-۱۶). به دلیل این برهم‌کنش‌ها، تغییراتی در ماتریکس خارج سلولی نیز اتفاق می‌افتد. بنابراین فیبرونکتین، کلاژن I و کلاژن III با لامینین و کلاژن نوع IV که از ویژگی‌های تیغه قاعده‌ای (*basal lamina*) اپی‌تلیومی هستند، جایگزین می‌گردند (شکل ۷B-۱۶). علاوه بر آن، مولکول‌های اتصال سلولی سیندکان (*syndecan*) و ای - کاده‌رین (*E-cadherin*) نیز تولید

(شکل ۷-۱۶). مزانشیم ژن *WT1* را بیان می‌کند. *WT1* یک عامل رونویسی است و باعث می‌شود این بافت به القای اعمال شده توسط جوانه خالبی پاسخ دهد. همچنین *WT1* تولید عامل نوروتروفیک مشتق از گلیال (*glial-derived neurotrophic factor: GDNF*) و عامل رشد هپاتوسیت (*hepatocyte growth factor: HGF*) یا فاکتور پراکنده‌ساز (*scatter factor: SF*) توسط مزانشیم را تنظیم می‌کند. این پروتئین‌ها محرک انشعاب و رشد جوانه‌های خالبی هستند (شکل ۷A-۱۶). گیرنده‌های تیروزین کیناز *RET* برای *GDNF* و گیرنده‌های تیروزین کیناز *MET* برای *HGF* توسط اپی‌تلیوم جوانه‌های خالبی ساخته شده و مسیرهای پیام‌رسانی را بین دو بافت ایجاد می‌کنند. از طرف دیگر، جوانه‌ها با عامل رشد فیبروبلاست ۲ (*FGF2*) و پروتئین شکل دهنده استخوان ۷ (*BMP7*) بافت مزانشیم را القاء می‌کنند (شکل ۷A-۱۶). هر دوی این عوامل رشد، آپوپتوز

رشد بدن در نواحی کمری و خاجی اتفاق می‌افتد (شکل ۱۰-۱۶). در ناحیه لگن، متانفروز خون شریانی خود را از یکی از شاخه‌های لگنی آئورت دریافت می‌کند. ولی کلیه در حین صعود به شکم، توسط عروقی که از سطوح بالاتر آئورت منشأ گرفته‌اند، خونرسانی می‌شود و عروق پایین‌تر به تدریج از بین می‌روند. البته ممکن است تعدادی از این عروق باقی بمانند.

می‌شود که برای متراکم شدن مزانشیم و تبدیل آن به اپی‌تلیوم ضروری می‌باشند.

محل سرارگیری کلیه

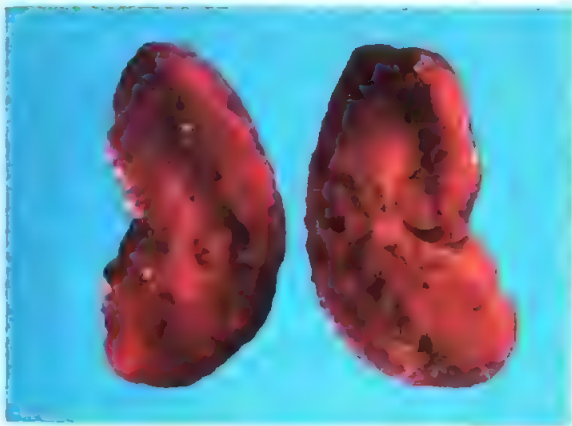
در ابتدا، کلیه در لگن قرار دارد، ولی بعداً به محل بالاتری در شکم جابه‌جا می‌شود. صعود کلیه در نتیجه کاهش قوس بدن و

نکات بالینی

تومورها و نقایص کلیوی

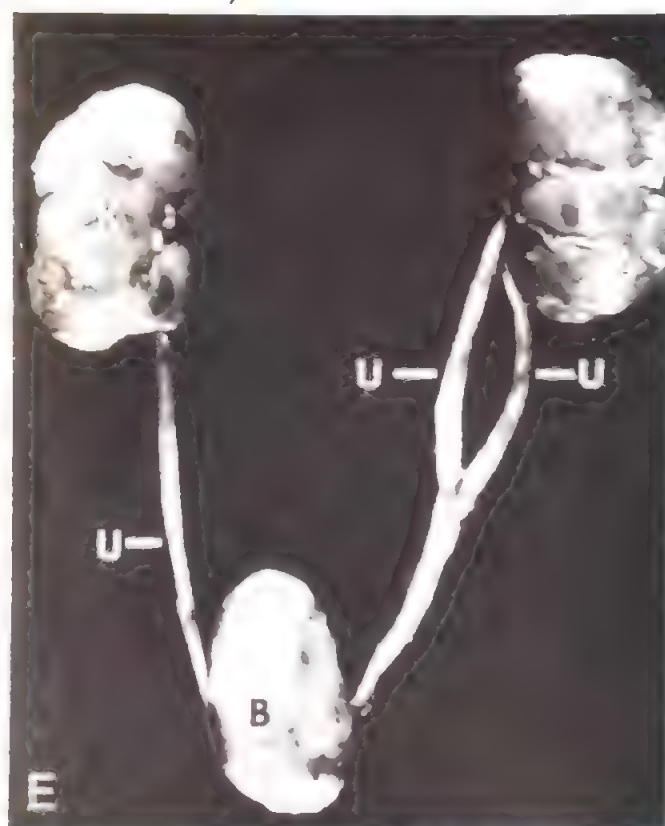
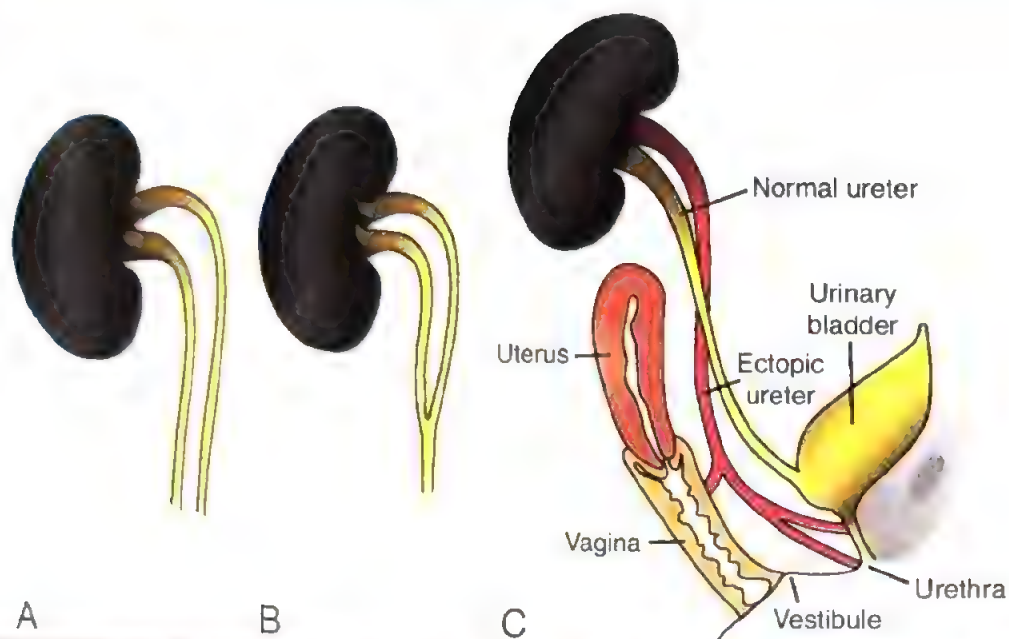
تومور ویلمز (Wilms tumor) یک سرطان کلیه است که معمولاً کودکان ۵ ساله را گرفتار می‌کند، اما ممکن است در جنین هم دیده شود. تومور ویلمز به علت جهش‌هایی در ژن *WT1* بر روی کروموزوم 11q13 بوده و ممکن است با ناهنجاری و سندرم‌های دیگر همراه باشد. به عنوان مثال، سندرم **WAGR** که با تومور ویلمز (Wilms tumor)، فقدان عنبیه (aniridia)، گنادوبلاستوماها (gonadoblastomas) [تومور گنادها] و عقب‌ماندگی ذهنی (mental retardation) [ناتوانی ذهنی] مشخص می‌شود. مجموعه این نقایص مربوط به حذف کوچک در کروموزوم ۱۱ که شامل هر دو ژن *PAX6* (فقدان عنبیه) و *WT1* است، می‌باشد. این دو ژن تنها ۷۰۰ kb از هم فاصله دارند. به طور مشابهی، سندرم دنیس - درش (Denys-Drash syndrome) شامل نارسایی کلیه، دستگاه تناسلی مبهم و تومور ویلمز می‌باشد.

دیس‌پلازی و آرنزی کلیه (renal dysplasias and agenesis) طیفی از ناهنجاری‌های شدید هستند و بیماری‌های اولیه‌ای را شامل می‌شوند که فرد را در سال‌های اول زندگی نیازمند دیالیز و پیوند می‌کند. کلیه مولتی‌کیستیک دیس‌پلاستیک (multicystic dysplastic kidney) مثالی از این گروه از ناهنجاری‌ها است که در آنها تعداد زیادی از مجاری توسط سلول‌های تمایز نیافته احاطه شده‌اند. برون‌ها تکوین نیافته و جوانه حالبی شاخه‌شاخه می‌شود و مجاری جمع‌کننده هرگز به وجود نمی‌آیند. در بعضی موارد، این نقایص باعث تحلیل رفتن کلیه‌ها و آرنزی کلیوی (renal agenesis) می‌شوند. آرنزی کلیوی می‌تواند به هم‌کشی بین مزودرم متانفریک و جوانه حالبی منجر شود، به وجود می‌آید به طور طبیعی، در طی این فرآیند، *GDNF* تولید شده توسط مزودرم متانفریک



شکل ۸-۱۶ نمای سطحی کلیه جنین با کیست‌های متعدد که مشخصه بیماری کلیه پلی‌کیستیک است.

باعث شاخه‌شاخه شدن و رشد جوانه حالبی می‌شود. در نتیجه جهش‌هایی در ژن‌هایی که بیان *GDNF* را تنظیم می‌کنند، آرنزی کلیوی اتفاق می‌افتد. مثال‌هایی از این ژن‌ها شامل ژن‌های *SALL1* (مسئول ایجاد سندرم تونس - بروک [Townes-Brock syndrome])، *PAX2* (مسئول ایجاد سندرم کلوبوما کلیوی [renal coloboma syndrome]) و ژن *EYA1* (مسئول ایجاد سندرم برونشی - گوش - کلیوی [branchiootorenal syndrome]) می‌باشند. آرنزی کلیوی دو طرفه که در یک تولد از هر ۱۰,۰۰۰ تولد اتفاق می‌افتد، به نارسایی کلیه منجر می‌شود. کودک مبتلا به **توالی پاتر (Potter sequence)** (با آنوری (anuria)، الیگوهایدرآمیوس (کاهش حجم مایع آمنیوتیک) و ریه‌های هایپوپلاستیک ایجاد شده در اثر الیگوهایدرآمیوس مشخص می‌شود. در ۸۵ درصد موارد، نقایص شدید دیگر شامل فقدان یا ناهنجاری واژن و رحم، مجرای دفران و کیسه‌های منوی همراه این بیماری هستند. نقایص شایع دیگر که در سایر



شکل ۱۶-۹. B. خالب (U) دو تایی کامل و نسبی. C. مکان‌های احتمالی سوراخ‌های خالی سینه‌ها در وزن، پیشانی و وسیع. فتومیکروگراف‌های خالب‌های (U) دو تایی کامل و نسبی. پیکان‌ها: ناف مضاعف شده (دو تا شده). B. مثانه. K: کلیه‌ها. ML: ریه‌ها. H: حشر.

می‌شود

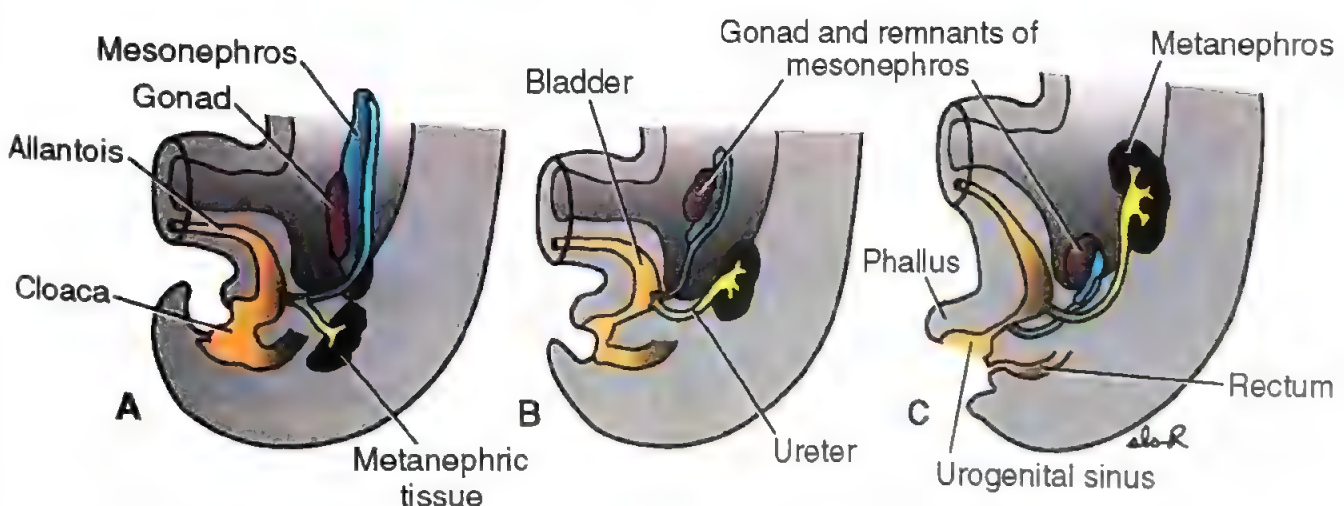
در بیماری کلیه پلی‌کیستیک مادرزادی شکل
کیست‌های متعددی تشکیل می‌شوند. بر بیماری
است به صورت انوروم عالت یا معنوب به رت برده و
در اثر عوامل دیگری به وجود بد بیماری کلیه

دستگاه‌ها وجود دارند شامل نقایص قلبی، آترزی نای و
دنودنوم، شکاف کام و لب و ناهنجاری‌های مغزی می‌باشد.
به علت الیگوهایدرآمنیوس، حفره رحم فشرده شده و منجر
به تظاهرات مشخصی در جنین که شامل صورت پهن
(Potter face) و پاچنبیری (club foot) است،

[کیست‌های کلیوی، هیدروسفالوس، میکروفتالمیا، شکاف کام، فقدان راه بویایی و پلی‌داکتیلی] هستند. از آنجایی که مژک‌ها در اکثر انواع سلول‌ها و بافت‌ها وجود دارند، به علت ناهنجاری در ساختار و عملکرد مژک‌ها، بسیاری از دستگاه‌ها و ارگان‌ها تحت تأثیر قرار می‌گیرند.

دو تا شدن حالب ناشی از تقسیم شدن زودهنگام جوانه حالبی است (شکل ۹-۱۶). این تقسیم‌شدن ممکن است ناقص یا کامل باشد و احتمال دارد بافت متانفریک دو قسمت گردد. به طوری که هر یک از این قسمت‌ها، لگنچه کلیوی و حالب مخصوص خود را داشته باشند. به طور شایع‌تر، این دو قسمت چندین لوب مشترک دارند که به دلیل درهم فرو رفتن لوله‌های جمع‌کننده این حالت ایجاد می‌شود. در موارد نادر، یکی از حالب‌ها وارد مثانه و دیگری به طور نابه‌جا وارد واژن، پیشابراه و یا وستیبول می‌شود (شکل ۹-۱۶). این ناهنجاری ناشی از تکوین دو جوانه حالبی است. یکی از جوانه‌ها موقعیت طبیعی دارد ولی جوانه غیرطبیعی همراه با مجرای مزونفریک به سمت پایین حرکت می‌کند. بنابراین محل ورود آن در پایین و به طور غیرطبیعی به مثانه، پیشابراه، واژن یا ناحیه اپی‌دیدیم است.

پلی‌کیستیک اتوزومال مغلوب (autosomal recessive polycystic kidney disease: ARPKD) هر ۵۰۰۰ تولد اتفاق می‌افتد، یک نقص پیشرونده‌ای است که در آن کیست‌هایی در مجاری جمع‌کننده به وجود می‌آید. کلیه‌ها بسیار بزرگ شده و نارسایی کلیه در دوران نوزادی یا کودکی اتفاق می‌افتد. **در بیماری کلیه پلی‌کیستیک اتوزومال غالب** (autosomal dominant polycystic kidney disease: ADPKD) کیست‌ها از تمام قسمت‌های نفرون منشأ می‌گیرند و معمولاً تا هنگام بلوغ، فرد دچار نارسایی کلیه نمی‌شود. بیماری اتوزومال غالب شایع‌تر بوده (۱ مورد در هر ۵۰۰ تولد تا ۱ مورد در هر ۱۰۰۰ تولد)، اما نسبت به بیماری نوع اتوزومال مغلوب کمتر پیشرونده است. هر دو نوع بیماری در ارتباط با جهش در ژن‌هایی هستند که پروتئین‌های مژک‌ها (cilia) که برای عملکرد آنها مهم می‌باشند را کد می‌کنند. این ناهنجاری‌ها مربوط به گروه پیشرونده‌ای از بیماری‌ها به نام **سیلیوپاتی‌ها** (ciliopathies) هستند که به علت جهش در پروتئین‌های مربوط به مژک‌ها (cilia-related proteins) اتفاق می‌افتند. این بیماری‌ها شامل **سندرم باردت - بیدل** (Bardet-Biedl syndrome)، **کیست‌های کلیوی، چاقی، ناتونی ذهنی و نقایص اندام‌ها** و **سندرم مکمل - گروبر** (Meckel-Gruber syndrome)



نحوه صعود کلیه‌ها، به تغییرات جایگاه دستگاه‌های مزونفریک و متانفریک توجه کنید. دستگاه مزونفریک تقریباً به طور کامل از بین می‌رود و تنها بقایای اندکی از آن در تماس با گنادها باقی می‌ماند. در رویان‌های مؤنث و مذکر، گنادها از محل اولیه خود به سطحی بسیار پایین‌تر نزول می‌کنند.

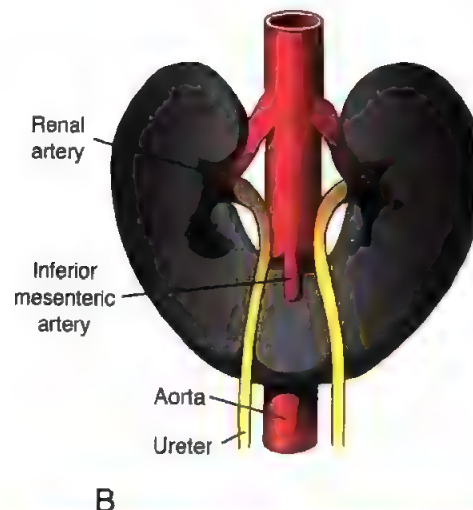
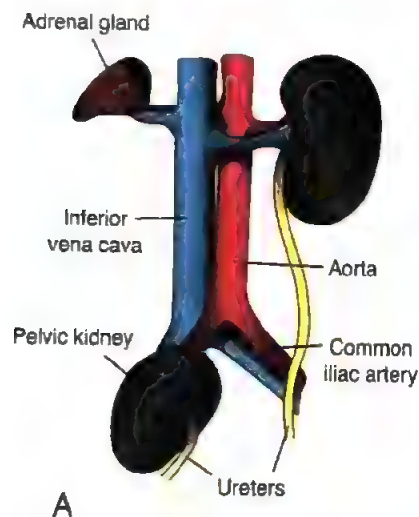
نکات بالینی

محل غیرطبیعی کلیه‌ها

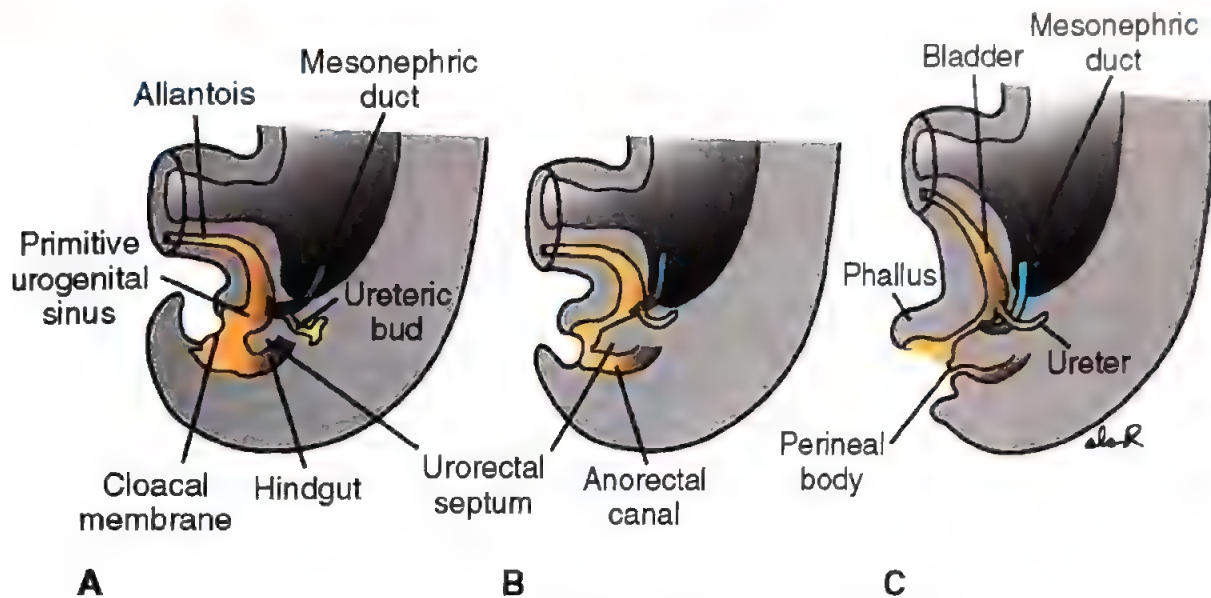
ریشه شریان مزانتریک تحتانی از صعود آن جلوگیری می‌کند (شکل ۱۱B-۱۶). حالب این کلیه‌ها از سطح قدامی کلیه منشأ می‌گیرند و در حرکت به سمت پایین از سمت شکمی ایسموس (محل به هم جوش خوردن کلیه‌ها) عبور می‌کنند. کلیه نعل اسبی در یک نفر از هر ۶۰۰ نفر دیده می‌شود.

شریان‌های کلیوی فرعی شایع هستند و باقی‌مانده عروق رویانی هستند که در طی صعود کلیه‌ها به وجود آمده بودند. این شریان‌ها معمولاً از آنورت منشأ می‌گیرند و وارد قطب‌های فوقانی یا تحتانی کلیه‌ها می‌شوند.

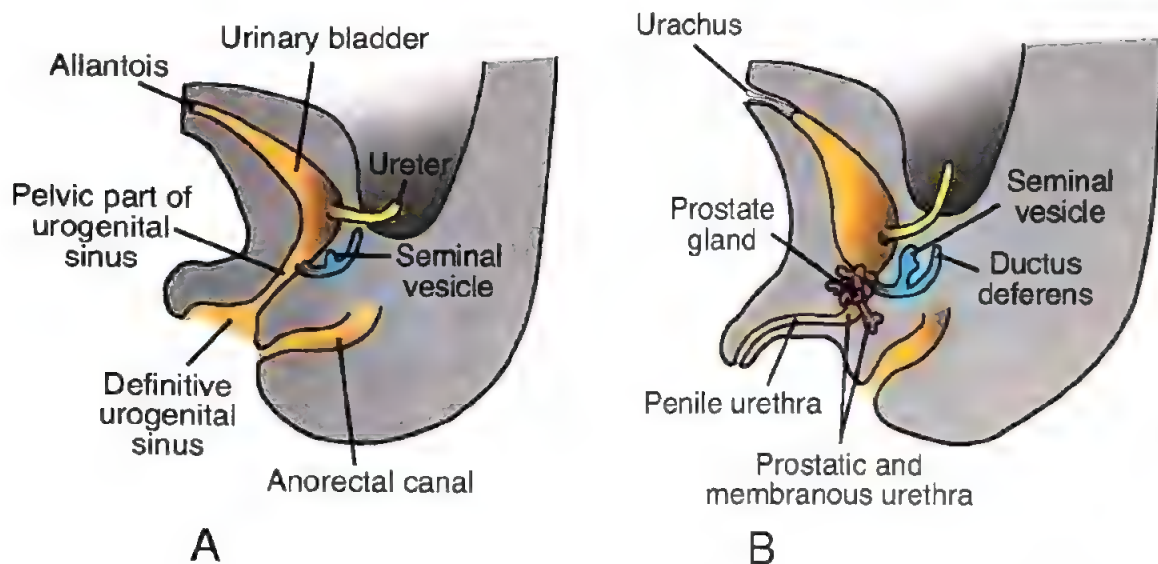
کلیه‌ها در هنگام صعود، از بین چنگال شریانی ایجاد شده توسط شریان‌های نافی عبور می‌کنند. اما گاهی اوقات یکی از کلیه‌ها نمی‌تواند این کار را انجام دهد، بنابراین در لگن و نزدیک به شریان ایلپاک مشترک باقی می‌ماند و کلیه لگنی (pelvic kidney) نامیده می‌شود (شکل ۱۱A-۱۶). گاهی اوقات کلیه‌ها هنگام عبور از چنگال شریانی بسیار به هم نزدیک می‌شوند به طوری که قطب‌های تحتانی آنها به هم جوش می‌خورند و کلیه نعل اسبی (horse-shoe kidney) را می‌سازند (شکل ۱۱B,C-۱۶). کلیه نعل اسبی معمولاً در سطح مهره‌های تحتانی کمری قرار دارد، زیرا در این محل



شکل ۱۱-۱۶. کلیه لگنی یکطرفه که موقعیت غده فوق کلیه در طرف درگیر را نشان می‌دهد. A, B, تصویر و فتومیکروگراف کلیه نعل اسبی که نشان‌دهنده موقعیت شریان مزانتریک تحتانی است.



شکل ۱۲-۱۶. تقسیم کلوآک به دو بخش سینوس ادراری - تناسلی و مجرای مقعدی - راست روده ای. مجرای مزونفریک به تدریج جذب دیواره سینوس ادراری - تناسلی شده و هر یک از حالب ها جداگانه وارد سینوس می شوند. ۸. در پایان هفته پنجم. B. هفته هفتم. C. هفته هشتم.



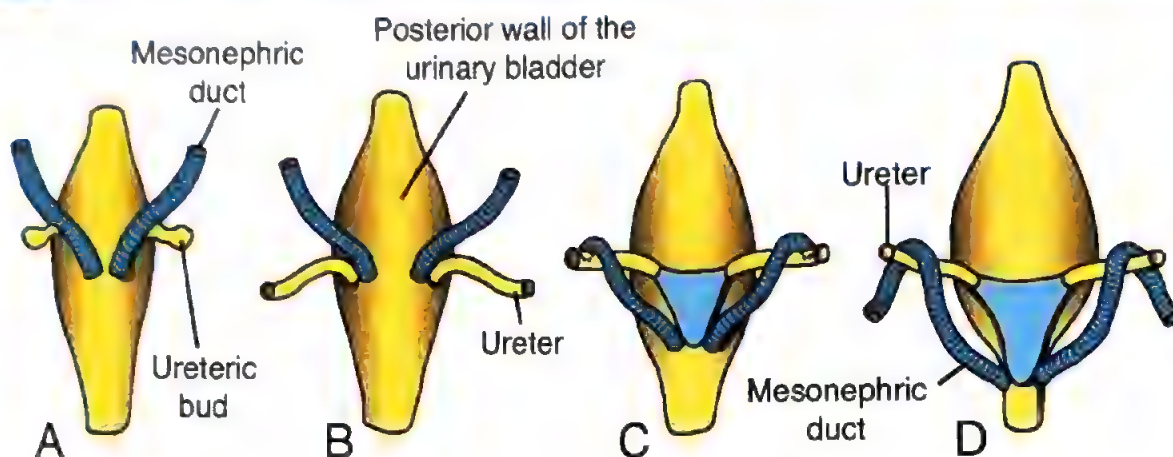
شکل ۱۳-۱۶. ۸. تکوین سینوس ادراری - تناسلی به مثانه و سینوس ادراری - تناسلی نهایی. B. در جنس مذکر، سینوس ادراری - تناسلی نهایی، پیشابراه آلتی را می سازد. غده پروستات از جوانه هایی از پیشابراه و کیسه های منوی از جوانه هایی از مجاری دفران به وجود می آیند.

مثانه و پیشابراه

در طی هفته های چهارم تا هفتم تکوین، کلوآک به دو قسمت سینوس ادراری - تناسلی در جلو و مجرای مقعدی در عقب تقسیم می شود (شکل ۱۲-۱۶؛ فصل ۱۵ را ببینید). دیواره ادراری - راست روده ای (urorectal septum) لایه ای از مزودرم قرار گرفته در بین مجرای مقعدی ابتدایی و سینوس ادراری - تناسلی است. نوک این دیواره، جسم پرینه ای (perineal body) [جایگاهی برای اتصال چندین عضله

عملکرد کلیه

کلیه دائمی که از متانفروز به وجود می آید، تقریباً در هفته ۱۲ بارداری فعالیت خود را آغاز می کند. ادرار وارد حفره آمنیون شده و با مایع آمنیوتیک مخلوط می شود. مایع آمنیون توسط جنین بلعیده شده و دوباره در کلیه ها گردش پیدا می کند. در طی زندگی جنینی، کلیه ها مسئول دفع مواد زائد نیستند، زیرا جفت (placenta) این کار را انجام می دهد.



شکل ۱۴-۱۶. نماهای پشتی مثانه که ارتباط بین حالب‌ها و مجاری مزونفریک در طی تکوین را نشان می‌دهند. در ابتدا، حالب‌ها از بیرون‌زدگی مجاری مزونفریک ایجاد می‌شوند (۱)، اما با گذشت زمان به طور جداگانه وارد مثانه می‌شوند (B-D). به مثلث (تریگون) مثانه که از ادغام شدن مجاری مزونفریک به وجود می‌آید، توجه کنید (D, C).

پرینه‌ای] را می‌سازد (شکل ۱۲C-۱۶). در سینوس ادراری - تناسلی سه قسمت قابل تشخیص است: (۱) بخش بالایی و بزرگ‌تر، **مثانه** (urinary bladder) است (شکل ۱۲A-۱۶). در ابتدا، مثانه با آلانتوئیس در یک امتداد قرار دارد، اما زمانی که لومن آلانتوئیس بسته می‌شود، یک طناب لیفی ضخیم به نام **اوراکوس** (urachus) (شکل ۱۲B-۱۶) باقی می‌ماند و رأس مثانه را به ناف وصل می‌کند (شکل ۱۲B-۱۶). در فرد بالغ، این طناب، **رباط نافی میانی** (median umbilical ligament) را تشکیل می‌دهد. (۲) بخش دوم نسبتاً یک کانال باریک است که **بخش لگنی سینوس ادراری - تناسلی** نامیده می‌شود و در مردان بخش‌های پروستاتی و غشایی پیشابراه را می‌سازد. (۳) بخش سوم **بخش آلتی** (phallic part) **سینوس ادراری - تناسلی** است. این بخش از یک سمت تا سمت دیگر به طور کامل پهن شده و با رشد تکمه تناسلی در جهت شکمی به سمت جلو کشیده می‌شود (شکل ۱۲A-۱۶) (تکوین بخش آلتی سینوس ادراری - تناسلی در دو جنس کاملاً متفاوت است).

از آنجایی که مجاری مزونفریک و حالب‌ها هر دو از مزودرم منشأ می‌گیرند، بخشی از مخاط مثانه نیز که از این مجاری به وجود می‌آید (**مثلث مثانه**)، مزودرمی است. با گذشت زمان، پوشش مزودرمی مثلث مثانه (trigone) توسط اپی‌تلیوم اندودرمی جایگزین می‌گردد. بنابراین در نهایت تمام سطح درونی مثانه با اپی‌تلیوم اندودرمی پوشیده می‌شود. اپی‌تلیوم پیشابراه در هر دو جنس از اندودرم منشأ می‌گیرد. البته بافت همبند و عضله صاف اطراف آن از مزودرم احشایی منشأ می‌گیرد. در پایان ماه سوم، اپی‌تلیوم پیشابراه پروستاتی شروع به تکثیر کرده و بیرون‌زدگی‌هایی ایجاد می‌کند که در مزانشیم اطراف نفوذ می‌کند. در جنس مذکر، این جوانه‌ها **غده پروستات** (prostate gland) را می‌سازند (شکل ۱۲B-۱۶). در جنس مؤنث، بخش سری پیشابراه به **غدد پیشابراهی** (urethral) و **اطراف پیشابراهی** (paraurethral) تبدیل می‌شود.

■ دستگاه تناسلی

تمایز جنسی فرآیند پیچیده‌ای است که ژن‌های بسیاری از جمله ژن‌های اتوزومال در آن دخیل هستند. کلید دی‌مورفیسم جنسی، کروموزوم Y است که حاوی ژن تعیین‌کننده بیضه (testis-determining gene) می‌باشد. این ژن، ژن *SRY* (sex-determining region on Y) نام دارد که بر روی بازوی کوتاه آن (Yp11) قرار گرفته است. محصول پروتئینی

هنگام تمایز کلواک، بخش‌های دمی مجاری مزونفریک، جذب دیواره مثانه می‌شوند (شکل ۱۴-۱۶). سپس حالب‌ها که در ابتدا بیرون‌زدگی‌هایی از مجاری مزونفریک بودند، جداگانه وارد مثانه می‌شوند (شکل ۱۴B-۱۶). در نتیجه صعود کلیه‌ها، سوراخ حالب‌ها بیشتر به سمت بالا حرکت می‌کند. سوراخ مجاری مزونفریک نیز نزدیک به هم حرکت می‌کنند تا وارد پیشابراه پروستاتی شوند که در جنس مذکر **مجاری انزالی** (ejaculatory ducts) را به وجود می‌آورند (شکل

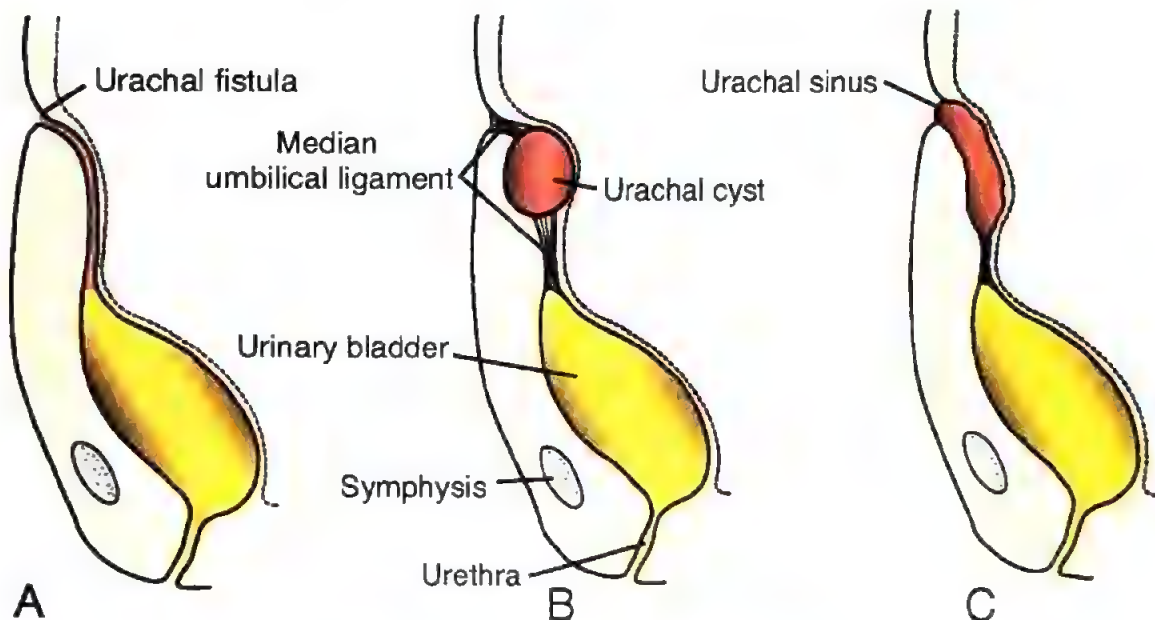
نکات بالینی

نقایص مثانه

اگر لومن بخش درون رویانی آلتوتویس باقی بماند، **فისტول اوراکال** (urachal fistula) ایجاد می‌شود که در این صورت ادرار از ناف خارج می‌شود (شکل ۱۵A-۱۶). اگر تنها بخش کوچکی از آلتوتویس باقی بماند، در نتیجه فعالیت ترشحی آستر آن یک اتساع کیستیک به نام **کیست اوراکال** (urachal cyst) به وجود می‌آید (شکل ۱۵B-۱۶). اگر لومن بخش فوقانی باقی بماند، **سینوس اوراکال** (urachal sinus) را به وجود می‌آورد که اغلب در امتداد مثانه قرار دارد (شکل ۱۵C-۱۶).

اکستروفی (بیرون‌زدگی) مثانه (exstrophy of the bladder)

(شکل ۱۶A-۱۶) ناشی از نقص در جدار شکمی بدن است که در آن مخاط مثانه نمایان است. در این ناهنجاری اپی‌سپادیاس نیز یک ویژگی ثابت است (شکل ۱۶A-۱۶) که در آن یک مجرای ادراری باز در امتداد نمای پشتی پنیس تا مثانه و ناف امتداد می‌یابد. اکستروفی مثانه احتمالاً مربوط به عدم توانایی در به هم پیوستن چین‌های جدار طرفی تنه در خط وسط و در ناحیه لگن است (فصل ۷ را ببینید). این ناهنجاری نادر است و در ۲ تولد از هر ۱۰ هزار تولد زنده اتفاق می‌افتد.



شکل ۱۶-۱۵. ۱. فیستول اوراکال. ۲. کیست اوراکال. ۳. سینوس اوراکال. این سینوس می‌تواند با مثانه ارتباط بازی داشته باشد و یا نداشته باشد.



شکل ۱۶-۱۶. ۱. اکستروفی مثانه. ۲. اکستروفی کلواک در نوزاد تازه متولد شده.

سوراخ نشده می شود (فصل ۱۵ را ببینید). بنابراین از آنجایی که چین های بدن با هم ادغام نشده اند، برجستگی های تناسلی فاصله زیادی از هم می گیرند. این حالت نیز منجر به نقایص دستگاه تناسلی خارجی می شود (شکل ۱۶B-۱۶). این ناهنجاری نادر است (۱ مورد در هر ۳۰ هزار تولد).

اکستروفی کلواک (شکل ۱۶B-۱۶) نقص شدیدتر جدار شکمی بدن است که پیشرفت و بسته شدن چین های طرفی جدار بدن نسبت به آنچه که در اکستروفی مثانه دیده می شود، دچار نقص شدیدتری شده است (فصل ۷ را ببینید). علاوه بر نقص در بسته شدن، تکوین طبیعی دیواره ادراری - راست روده ای (اورورکتال) نیز مختل شده به طوری که منجر به بدشکلی های مجرای مقعدی و مقعد

ای-تلیوم ستیغ تناسلی تزاید یافته و سلول های اپی-تلیومی به مزانشیم زیرین نفوذ می کنند. این سلول ها در این محل تعدادی طناب با شکل های نامنظم می سازند که **طناب های جنسی ابتدایی** (primitive sex cords) نامیده می شوند (شکل ۱۹-۱۶). در هر دو رویان مؤنث و مذکر، این طناب ها به اپی-تلیوم سطحی متصل هستند و امکان تمایز قائل شدن بین گناد مؤنث و مذکر وجود ندارد. به همین دلیل در این مرحله گناد تحت عنوان **گناد تمایز نیافته** (indifferent gonad) شناخته می شود.

بیضه ها

اگر رویان از نظر ژنتیکی مذکر باشد، سلول های زایای بدوی حامل یک مجموعه کروموزومی جنسی XY هستند. تحت اثر ژن SRY کروموزوم Y (که فاکتور تعیین کننده بیضه را کد می کند)، طناب های جنسی ابتدایی به تزاید ادامه داده و به عمق مدولا نفوذ می کنند تا **طناب های بیضه** (testis cords) یا **طناب های مدولاری** (medullary cords) را بسازند (شکل های ۲۰A-۱۶ و ۲۱-۱۶). این طناب ها در ناف غده (بیضه)، به شبکه ای از نوارهای سلولی کوچک تقسیم شده و در آینده لوله های شبکه **بیضه** (rete testis) را به وجود می آورند (شکل ۲۰A,B-۱۶). در طی تکوین بیشتر، لایه متراکمی از بافت همبند لیفی (فیبروز) تحت عنوان **تونیکا آلبوژینه آ** (tunica albuginea)، طناب های بیضه را از اپی-تلیوم سطحی جدا می کند (شکل ۲۰-۱۶).

در ماه چهارم، طناب های بیضه نعل اسبی شکل شده و انتهای آنها در امتداد لوله های شبکه بیضه قرار می گیرند (شکل ۲۰B-۱۶). طناب های بیضه در این مرحله، از سلول های زایای بدوی و سلول های حمایت کننده سرتولی

این ژن یک عامل رونویسی است که آبخاری از ژن های پایین دست را آغاز می کند. این ژن ها سرنوشت ارگان های جنسی ابتدایی را مشخص می کنند. پروتئین SRY، **عامل مشخص کننده بیضه** است؛ تحت اثر آن، تکوین جنس مذکر اتفاق می افتد. در غیاب آن، تکوین جنس مؤنث صورت می گیرد.

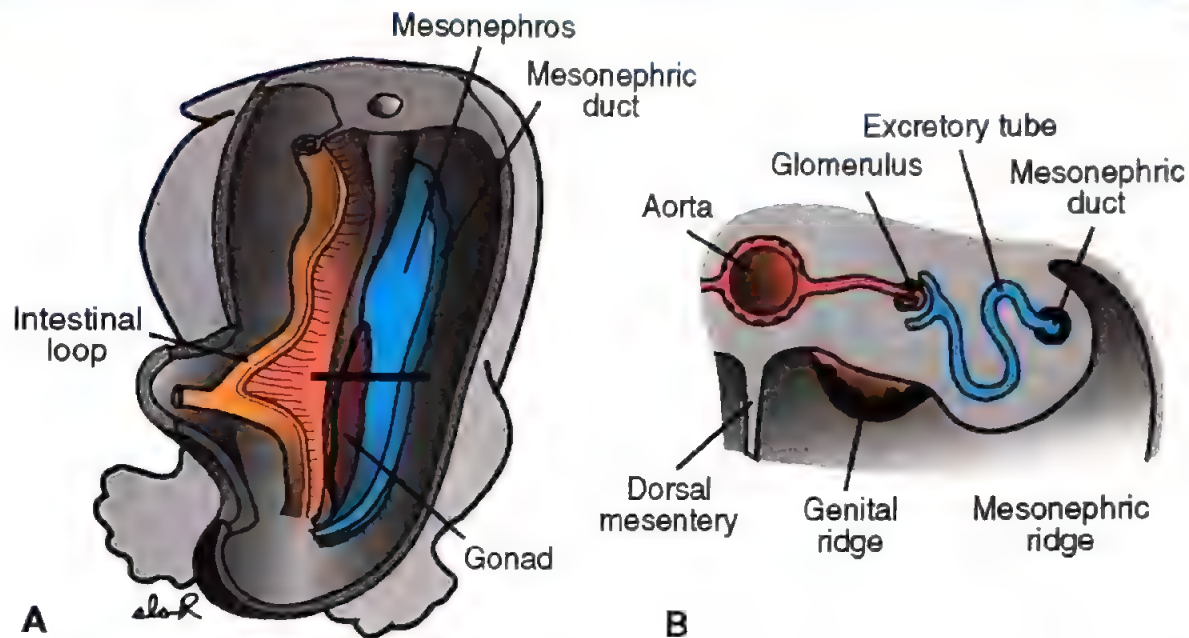
گنادها

با وجود اینکه جنسیت رویان از نظر ژنتیکی در زمان لقاح مشخص می شود، اما گنادها تا هفته هفتم تکوین، ویژگی های مورفولوژیک ماده یا نر را به دست نمی آورند.

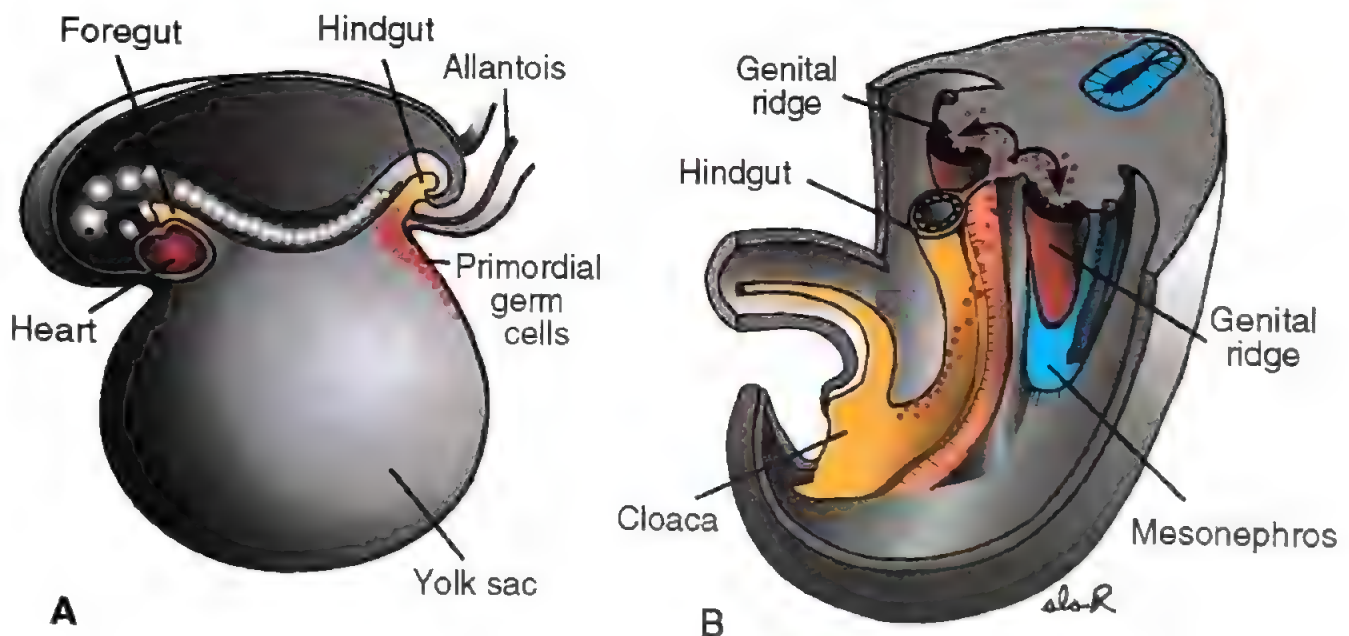
گنادها در ابتدا به صورت یک جفت برآمدگی های طولی به نام **ستیغ های تناسلی یا گنادال** (genital or gonadal reidges) ظاهر می شوند (شکل ۱۷-۱۶). این ستیغ ها از تزاید اپی-تلیوم و متراکم شدن مزانشیم زیرین شکل می گیرند. **سلول های زایا** (germ cells) تا هفته ششم تکوین در ستیغ های تناسلی ظاهر نمی شوند.

سلول های زایای بدوی (PGCs) از اپی-بلاست منشأ می گیرند و از طریق شیار ابتدایی حرکت کرده و تا هفته سوم در بین سلول های اندودرم در جدار کیسه زرده در نزدیکی آلانتوئیس قرار می گیرند (شکل ۱۸A-۱۶). این سلول ها در طی هفته چهارم، با حرکات آمیبی شکل (ameboid movements) خود در امتداد مزانترو پستی پسین روده مهاجرت می کنند (شکل ۱۸A,B-۱۶) به طوری که در آغاز هفته پنجم به گنادهای ابتدایی می رسند و در هفته ششم به ستیغ های تناسلی نفوذ می کنند. اگر این سلول ها به ستیغ ها نرسند، گنادها تکوین پیدا نمی کنند. از این رو، سلول های زایای بدوی، نقش القایی در تمایز گناد به تخمدان یا بیضه دارند.

کمی قبل و در حین رسیدن سلول های زایای بدوی،



شکل ۱۶-۱۷. A. مجاورت ستیغ تناسلی و مزونفروز که موقعیت مجرای مزونفریک را نشان می‌دهد. B. مقطع عرضی مزونفروز و ستیغ تناسلی در سطح نشان داده شده در A.



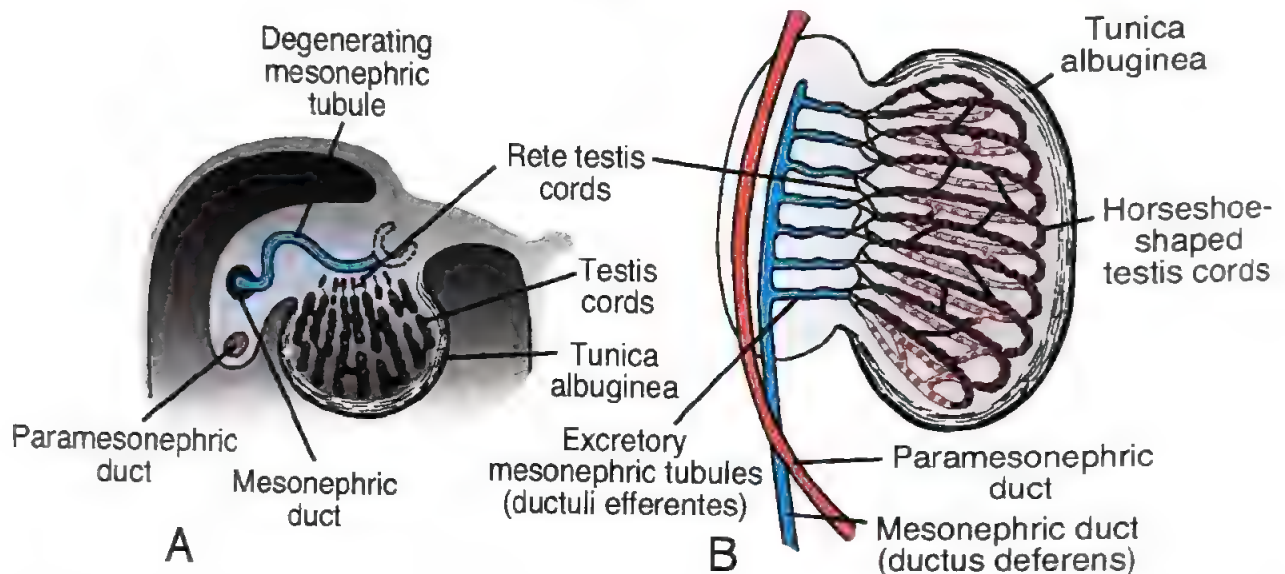
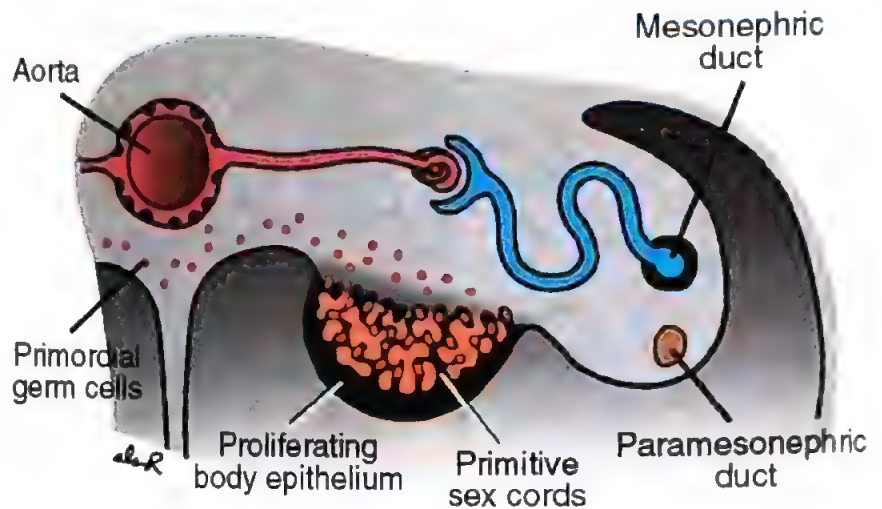
شکل ۱۸-۱۹. رویان ۳ هفته‌ای. سلول‌های زایای بدوی در جدار کیسه زرده در نزدیکی محل اتصال آلانتوئیس دیده می‌شوند. B. مسیر مهاجرت سلول‌های زایای بدوی در امتداد جدار پسین روده و مزانتر پستی به سمت ستیغ تناسلی.

تمایز این طناب‌ها، آغاز می‌شود. در هفته هشتم بارداری، سلول‌های لایدیگ تولید تستوسترون (testosterone) را شروع می‌کنند و بیضه می‌تواند تمایز جنسی مجاری تناسلی و ارگان‌های تناسلی خارجی را تحت تأثیر قرار دهد. طناب‌های بیضه تا زمان بلوغ جنسی که مجرادر شده و

(sustentacular cells of Sertoli) مشتق از اپی‌تلیوم سطحی غده، تشکیل شده‌اند.

سلول‌های بینابینی لایدیگ (interstitial cells of Leydig) که از مزانشیم اولیه ستیغ گنادال مشتق شده‌اند، بین طناب‌های بیضه قرار می‌گیرند، تکوین آنها کمی بعد از شروع

شکل ۱۹-۱۶. مقطع عرضی ناحیه کمری رویان ۶ هفته‌ای. گناد تمایز نیافته و طناب‌های جنسی ابتدایی نشان داده شده‌اند. بعضی از سلول‌های زایای بدوی توسط سلول‌هایی از طناب‌های جنسی ابتدایی احاطه شده‌اند.



شکل ۲۰-۱۶. A. مقطع عرضی از بیضه در هفته هشتم. تونیکا آلباژینه‌آ، طناب‌های بیضه، شبکه بیضه و سلول‌های زایای بدوی دیده می‌شوند. گلومرول و کپسول بومن لوله‌های دفعی مزونفریک در حال دژنره شدن هستند. B. بیضه و مجرای تناسلی در ماه چهارم. طناب‌های بیضه نعل اسبی شکل با طناب‌های شبکه بیضه ممتد هستند. به مجاری وایران (لوله‌های مزونفریک دفعی) که وارد مجرای مزونفریک می‌شوند، توجه کنید.

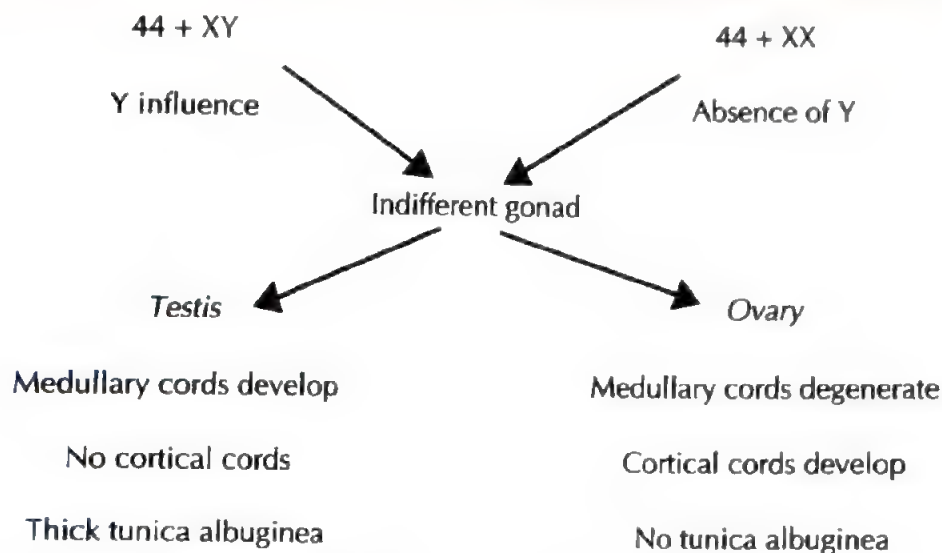
کروموزوم Y، طناب‌های جنسی ابتدایی به خوشه‌های سلولی نامنظمی تبدیل می‌شوند (شکل‌های ۲۱-۱۶ و ۲۲A-۱۶). این خوشه‌ها حاوی گروه‌هایی از سلول‌های زایای بدوی بوده و بخش مدولای تخمدان را اشغال می‌کنند. بعداً این طناب‌ها ناپدید شده و توسط استرومای رگ‌دار که مدولای تخمدان (ovarian medulla) را می‌سازد، جایگزین می‌شوند (شکل ۲۲-۱۶).

اپی‌تلیوم سطحی گناد جنس مؤنث، برخلاف جنس مذکر، به تکثیر ادامه می‌دهد. در هفته هفتم، از این اپی‌تلیوم نسل دوم طناب‌ها تحت عنوان طناب‌های قشری (cortical cords) پدیدار می‌شوند که به مزانشیم زیرین نفوذ می‌کنند اما در نزدیکی سطح باقی می‌مانند (شکل ۲۲A-۱۶). در ماه سوم، این طناب‌ها

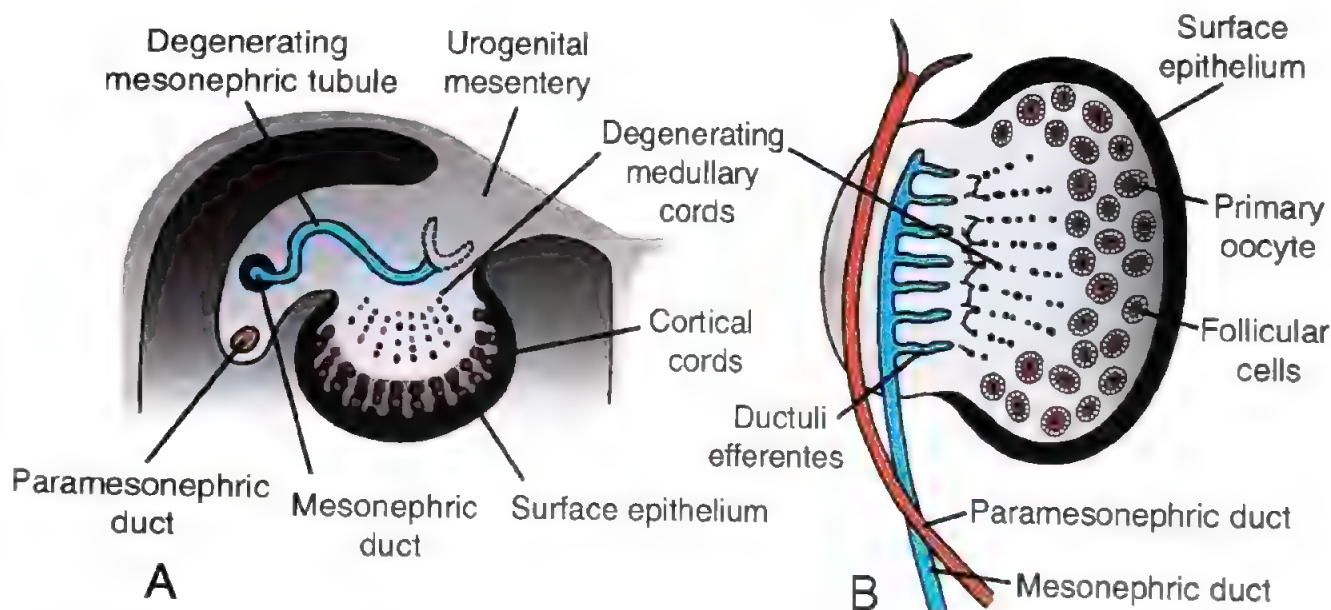
لوله‌های منی‌ساز (seminiferous tubules) را می‌سازند، توپر باقی می‌مانند. لوله‌های منی‌ساز پس از مجرادر شدن به لوله‌های شبکه بیضه می‌پیوندند. شبکه بیضه نیز وارد مجاری وایران (ductuli efferentes) می‌شود. این مجاری وایران بخش‌های باقی مانده از لوله‌های دفعی دستگاه مزونفریک هستند. این مجاری شبکه بیضه و مجرای مزونفریک یا ولفی (که مجرای دفران (ductus deferens) را می‌سازد) را به هم متصل می‌کند (شکل ۲۰B-۱۶).

تخمدان

در رویان مؤنث با مجموعه کروموزومی جنسی XX و بدون



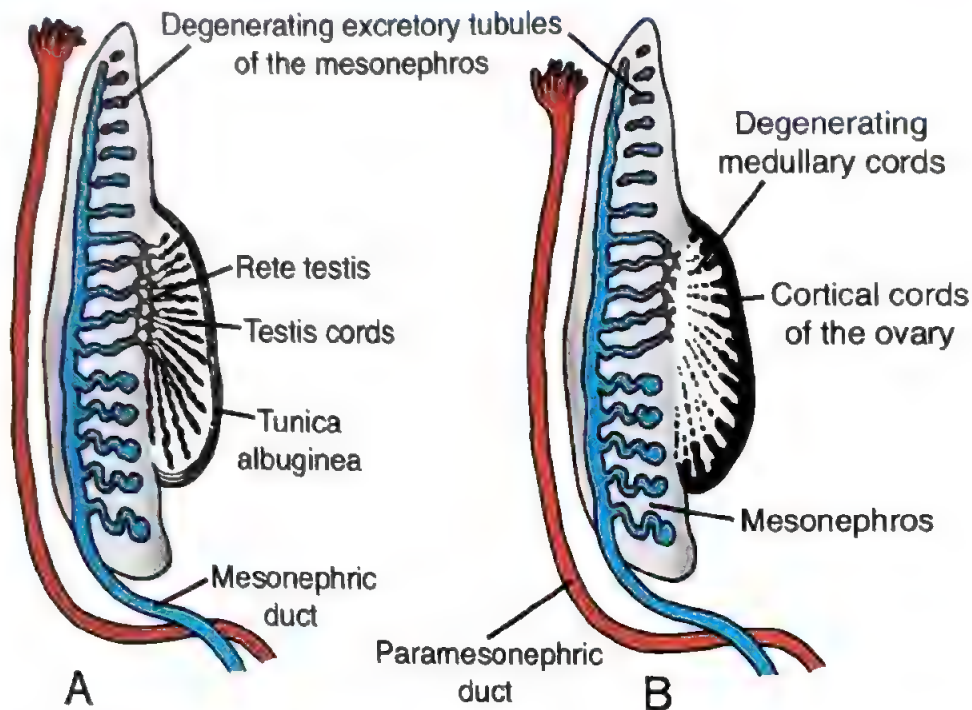
شکل ۲۱-۱۶. اثر سلول‌های زایای بدوی بر روی گناد تمایز نیافته.



شکل ۲۲-۱۶. مقطع عرضی تخمدان در هفته هفتم. تحلیل رفتن طناب‌های جنسی ابتدایی (مدولاری) و شکل‌گیری طناب‌های کورتیکال (قشری) دیده می‌شوند. B. تخمدان و مجاری تناسلی در ماه پنجم. به تحلیل رفتن طناب‌های مدولاری توجه کنید. لوله‌های مزونفریک دفعی (مجاری وایران) با شبکه بیضه ارتباط نمی‌یابند. ناحیه قشری تخمدان حاوی گروهی از اووگونیوم‌های احاطه شده با سلول‌های فولیکولی است.

بنابراین می‌توان گفت که جنسیت ژنتیکی رویان در زمان باروری بسته به اینکه اسپرماتوسیت کروموزوم X دارد یا Y، تعیین می‌شود. در رویان با کروموزوم جنسی XX، طناب‌های مدولاری (مرکزی) گناد تحلیل رفته و نسل دوم طناب‌های کورتیکال (قشری) تشکیل می‌شوند (شکل‌های ۲۱-۱۶ و ۲۲-۱۶). در رویان با مجموعه کروموزوم جنسی XY، طناب‌های مدولاری به طناب‌های بیضه تبدیل می‌شوند و

به خوشه‌های سلولی مجزا تقسیم می‌شوند. سلول‌های این خوشه‌ها به تقسیم ادامه داده و شروع به دربر گرفتن هر اووگونیوم با لایه‌ای از سلول‌های اپی‌تلیومی [سلول‌های فولیکولی (follicular cells)] می‌کنند. اووگونیوم‌ها و سلول‌های فولیکولی با همدیگر یک فولیکول بدوی (primordial follicle) را تشکیل می‌دهند (شکل ۲۲B-۱۶، فصل ۲ را ببینید).



نکسل ۱۶-۲۳ مجاری تناسلی در هفته ششم در جنس مذکر (A) و در جنس مؤنث (B). مجاری مزونفریک و پارامزونفریک در هر دو جنس وجود دارند. به لوله‌های دفعی مزونفروز و ارتباط آنها با گناد در حال تکوین در هر دو جنس توجه کنید.

مزونفریک به سینوس ادراری - تناسلی در هر دو طرف تکمه سینوسی باز می‌شوند.

طناب‌های کورتیکال ثانویه به وجود نمی‌آیند (شکل‌های ۲۰-۱۶ و ۲۱-۱۶).

مجاری تناسلی در جنس مذکر

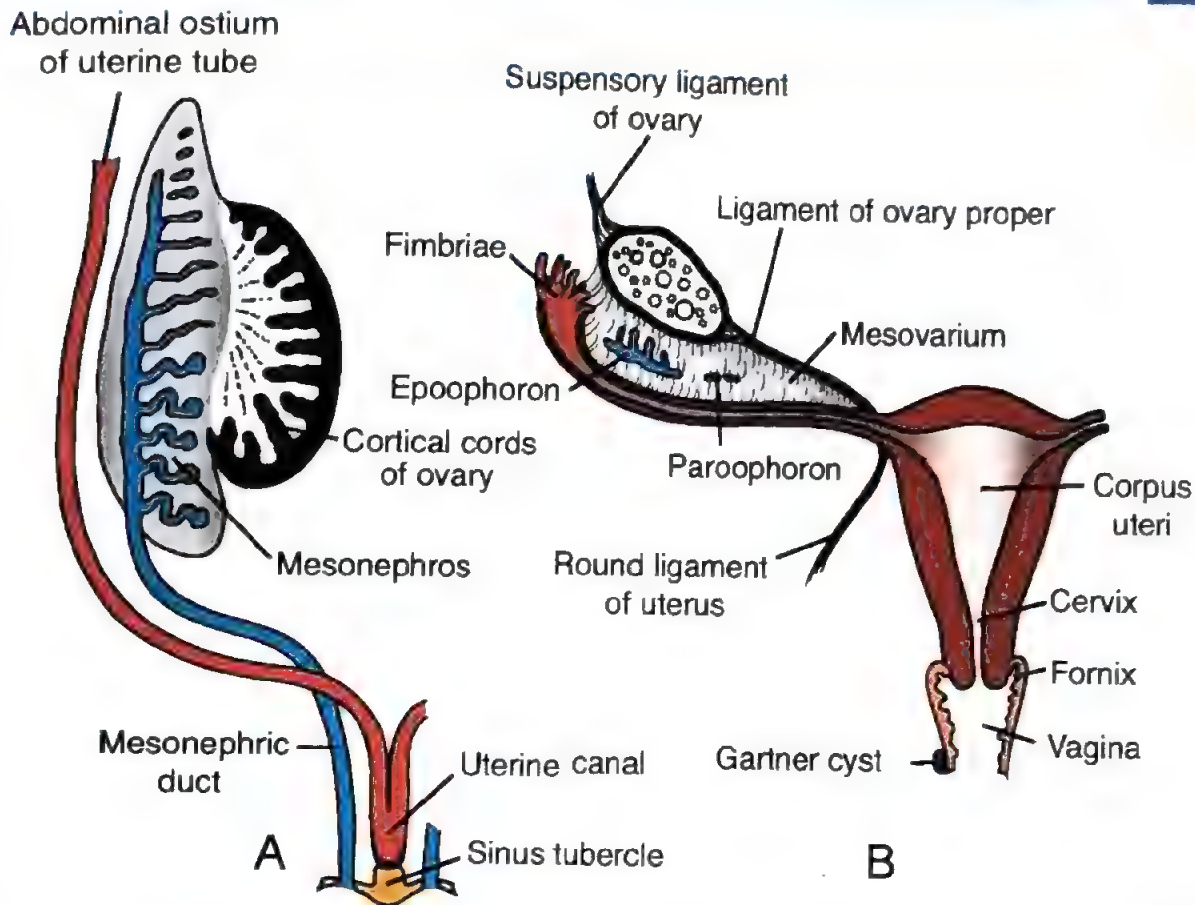
مجاری تناسلی در جنس مذکر تحت تأثیر تستوسترون، تحریک شده و تکوین می‌یابند. این مجاری از قسمت‌هایی از دستگاه کلیوی مزونفریک به وجود می‌آید (شکل ۲۵-۱۶). تعدادی از لوله‌های دفعی اولیه تحت عنوان لوله‌های اپی‌ژنیتال (epigenital tubules) در تماس با طناب‌های شبکه بیضه قرار می‌گیرند و در نهایت مجاری وایران (efferent ductules) بیضه را می‌سازند (شکل ۲۶-۱۶). لوله‌های دفعی قرار گرفته در امتداد قطب دمی بیضه [لوله‌های پاراژنیتال (paragenital tubules)] به طناب‌های شبکه بیضه نمی‌پیوندند (شکل ۲۶-۱۶). بقایای آنها در مجموع تحت عنوان پارادیدیم (paradidymis) شناخته می‌شود.

مجاری مزونفریک به جز در سری‌ترین قسمت [زائده اپیدیدیم (appendix epididymis)]، باقی می‌مانند و مجاری تناسلی (genital ducts) اصلی را می‌سازند (شکل ۲۶-۱۶). بلافاصله در زیر ورودی مجاری وایران، مجاری مزونفریک طویل شده و به شدت پیچ و تاب می‌خورند و

مجاری تناسلی

مرحله تمایز نیافته

در ابتدا، هر دو رویان مؤنث و مذکر دو جفت مجرای تناسلی دارند: مجاری مزونفریک (mesonephric) یا ولفی (Wolffian) و مجاری پارامزونفریک (paramesonephric) یا مولرین (müllerian). مجرای پارامزونفریک به شکل یک اینواژیناسیون طولی از اپی‌تلیوم سطح قدامی - طرفی ستیغ ادراری - تناسلی به وجود می‌آید (شکل ۲۳-۱۶). این مجرا در بالا به صورت یک ساختار قیفی شکلی به درون حفره شکم باز می‌شود. در پایین نیز در ابتدا در سمت خارج مجرای مزونفریک است ولی بعداً از سطح شکمی آن عبور کرده و در جهت دمی - داخلی رشد می‌کند (شکل ۲۳-۱۶). در خط وسط، مجرای پارامزونفریک دو سمت در تماس با هم قرار می‌گیرند. انتهای دمی ادغام شده این مجاری به سمت جدار خلفی سینوس ادراری - تناسلی برجسته شده و در آنجا یک برآمدگی کوچک به نام تکمه سینوسی (sinus tubercle) ایجاد می‌کند (شکل ۲۴A-۱۶). مجاری



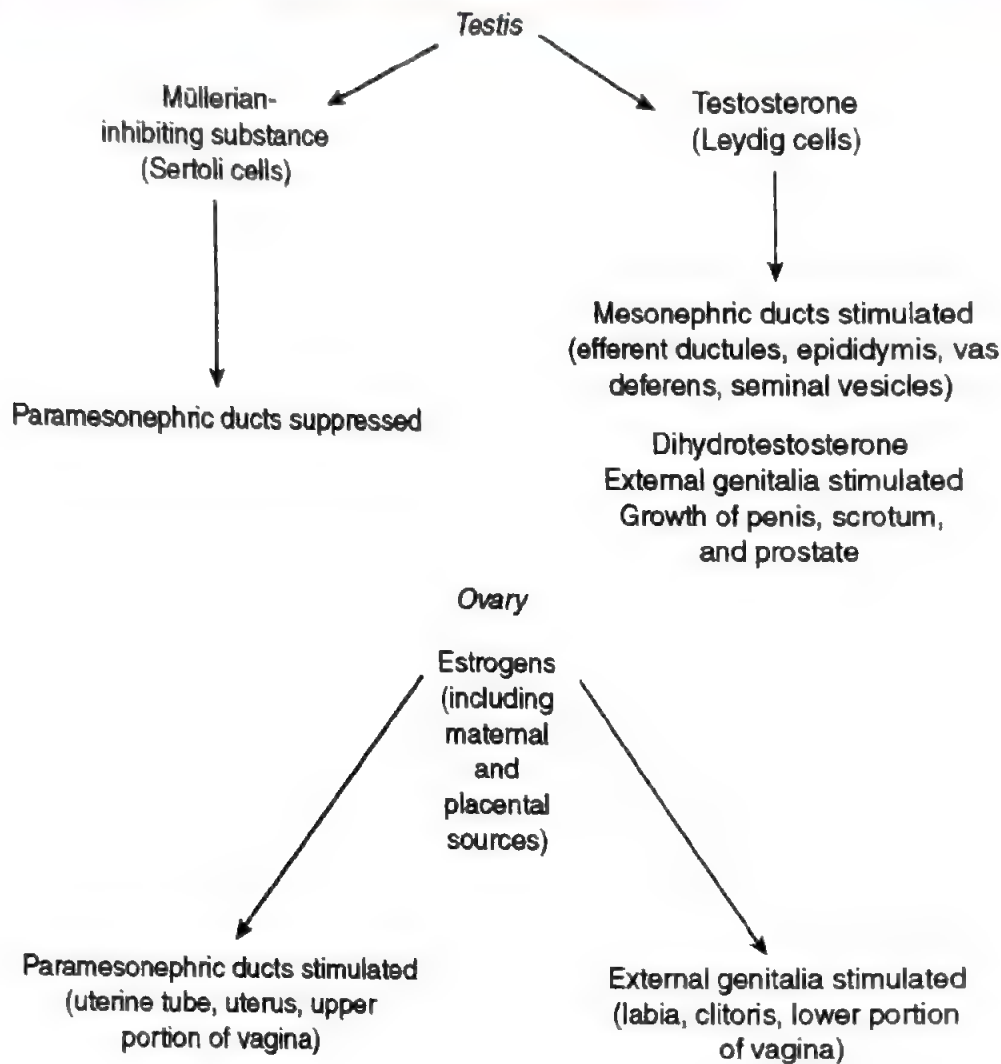
شکل ۲۴-۱۶. A. مجاری تناسلی در جنس مؤنث در پایان ماه دوم، به تکمه پارامزوفریک (مولرین) و شکل‌گیری کانال رحمی توجه کنید. B. مجاری تناسلی بعد از نزول تخمدان، تنها قسمت‌های باقی مانده از دستگاه مزوفریک، اپوفورون، پارافورون و کیست گارتر هستند. به رباط آویزان کننده تخمدان، رباط اصلی تخمدان و رباط گرد رحمی توجه کنید.

مجاری پارامزوفریک به مجاری تناسلی اصلی در جنس مؤنث تکوین می‌یابد (شکل ۲۵-۱۶). در ابتدا، در هر مجرا سه بخش را می‌توان تشخیص داد: (۱) بخش عمودی سری که به حفره شکم باز می‌شود، (۲) یک بخش افقی که از روی مجرای مزوفریک عبور می‌کند و (۳) بخش عمودی دمی که با همتای خود از سمت مقابل یکی می‌شود (شکل ۲۴A-۱۶). با نزول تخمدان، دو بخش اول به لوله رحم (uterine tube) تبدیل می‌شوند (شکل ۲۴B-۱۶). بخش‌های دمی نیز با هم یکی می‌شوند تا کانال رحم (uterine canal) را بسازند. وقتی بخش دوم مجاری پارامزوفریک در جهت داخلی-دمی حرکت می‌کند، ستیغ‌های ادراری - تناسلی به تدریج در صفحه عرضی قرار می‌گیرند (شکل ۲۷A,B-۱۶). بعد از یکی شدن مجاری در خط وسط، یک چین لگنی عرضی پهن به وجود می‌آید (شکل ۲۷C-۱۶). این چین که از طرفین مجاری پارامزوفریک ادغام شده تا جدار لگن کشیده شده‌اند، رباط پهن رحم

(مجرای) اپی‌دیدیم ([ductus] epididymis) را می‌سازند. از دم اپی‌دیدیم تا محل جوانه‌زدن کیسه منوی (seminal vesicle)، مجاری مزوفریک یک پوشش عضلانی ضخیم به دست می‌آورند و مجرای دفران (ductus deferens) را می‌سازند. بخشی از مجاری دفران پس از کیسه منوی، مجرای انزالی (ejaculatory duct) نام دارد. تحت تأثیر هورمون آنتی‌مولرین (anti-müllerian hormone: AMH) [ماده مهارکننده مولرین (müllerian inhibiting substance: MIS) نیز گفته می‌شود] تولید شده از سلول‌های سرتولی، مجاری پارامزوفریک در جنس مذکر به جز بخش کوچکی در انتهای سری خود [زائده بیضه (appendix testis)] تحلیل می‌رود (شکل‌های ۲۵-۱۶ و ۲۷B-۱۶).

مجاری تناسلی در جنس نر

در حضور استروژن و غیاب تستوسترون و AMH (MIS)،

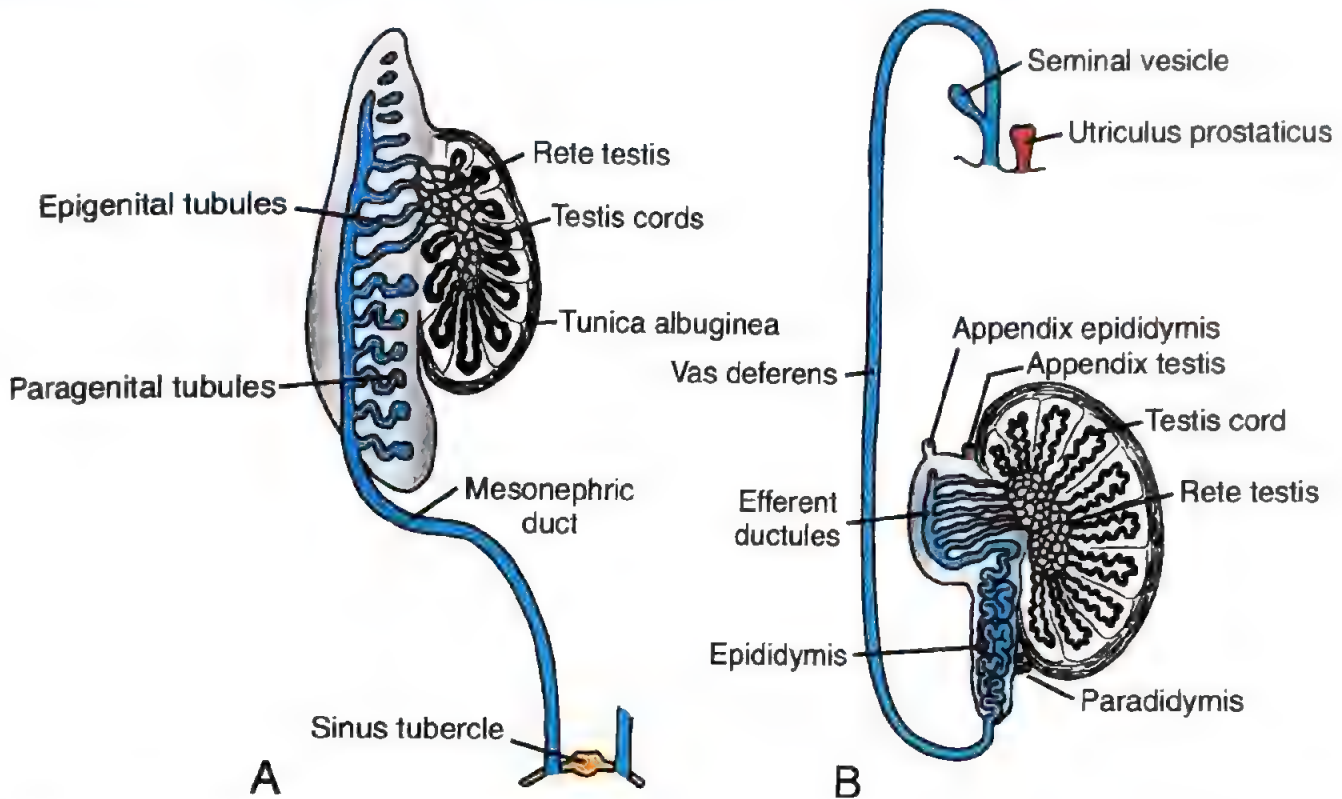


شکل ۲۵-۱۶ اثر غدد جنسی بر روی تمایز جنسی بیشتر.

تنظیم مولکولی تکوین مجرای تناسلی

SRY یک عامل رونویسی و ژن اصلی تکوین بیضه‌ها است. به نظر می‌رسد که **SRY** در تعامل با ژن **atuzomal SOX9** (یک تنظیم‌کننده رونویسی) عمل می‌کند و می‌تواند تمایز بیضه‌ها را القاء کند (شکل ۲۸-۱۶؛ یک مسیر بالقوه برای این ژن‌ها). معلوم شده است که **SOX9** به ناحیه پروموتور (پیش‌برنده) ژن **AMH** (**MIS**) متصل می‌شود و احتمالاً بیان این ژن را تنظیم می‌کند. در ابتدا، **SRY** و/یا **SOX9** بیضه‌ها را القا می‌کنند تا **FGF9** را ترشح کنند. **FGF9** نیز به عنوان یک عامل کموتاکتیک عمل می‌کند و باعث می‌شود لوله‌ها از مجرای مزونفریک به ستیغ گنادال نفوذ کنند. بدون نفوذ این لوله‌ها، تمایز بیضه ادامه نمی‌یابد. بعداً، **SRY** نیز به طور مستقیم یا غیرمستقیم (از طریق

broad ligament of the uterus) نام دارد. لوله رحم در کنار بالایی و تخمدان در سطح خلفی این رباط قرار می‌گیرد (شکل ۲۷C-۱۶). رحم و رباط پهن حفره لگن را به بن‌بست رحمی - راست روده‌ای (**uterorectal pouch**) و بن‌بست رحمی - مثانه‌ای (**uterovesical pouch**) تقسیم می‌کنند. بخش‌های ادغام شده مجاری پارامزونفریک، به تنه (**corpus**) و گردن (**cervix**) رحم و بخش فوقانی واژن (**vagina**) تبدیل می‌شوند. رحم توسط لایه‌ای از مزانشیم محصور شده که پوشش عضلانی (میومتر) و پوشش صفاقی (پری‌متریوم) رحم را می‌سازد. در صورت عدم حضور تستوسترون، مجاری مزونفریک در جنس مؤنث از بین می‌روند.

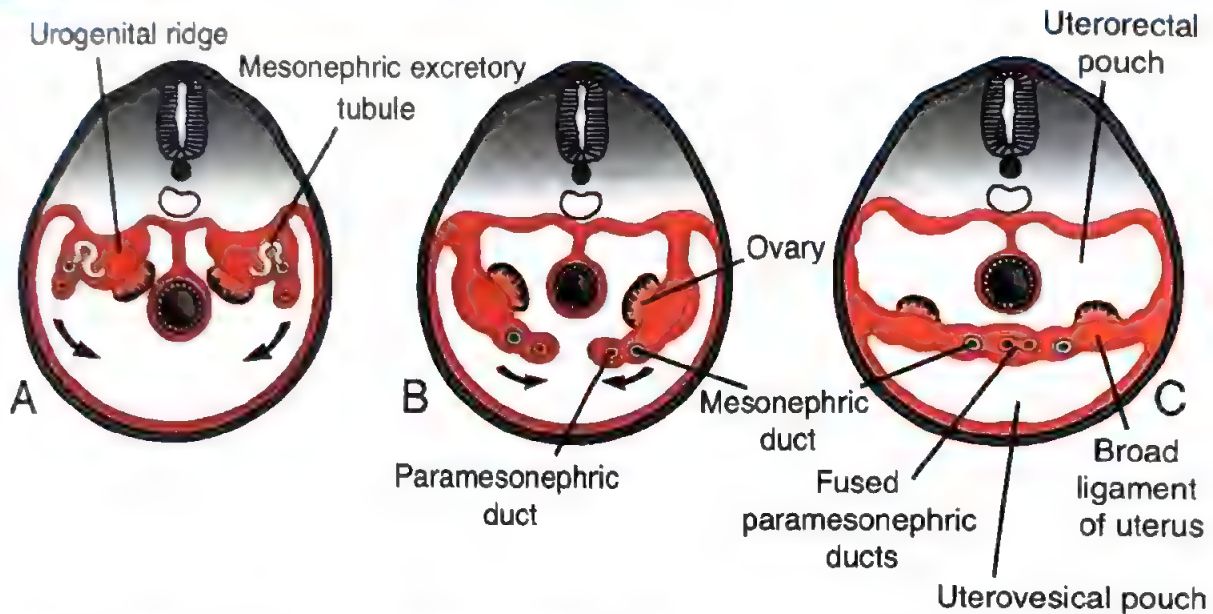


شکل ۲۶-۱۶. مجاری تناسلی در جنس مذکر در ماه چهارم. قطعات سری و دمی (لوله پاراژنیتال) دستگاه مزونفریک تحلیل می‌روند. B. مجاری تناسلی بعد از نزول بیضه‌ها. به طناب‌های بیضه نعل اسبی شکل، شبکه بیضه و مجاری وایران وارد شونده به مجرای دفران توجه کنید. پارادیدیم از بقایای لوله‌های مزونفریک پاراژنیتال ساخته می‌شود. مجرای پارامزونفریک به جز در زائده بیضه، تحلیل می‌رود. رحم پروستاتی یک برآمدگی از پیشابراه است.

تستوسترون، تمایز مجاری مزونفریک را واسطه‌گری می‌کند، تا مجرای دفران، کیسه‌های منوی، مجاری وایران و اپی‌دیدیم ساخته شوند. مجموعه‌های گیرنده - دی‌هیدروتستوسترون تمایز دستگاه تناسلی خارجی مذکر را واسطه‌گری می‌کنند (شکل ۲۵-۱۶).

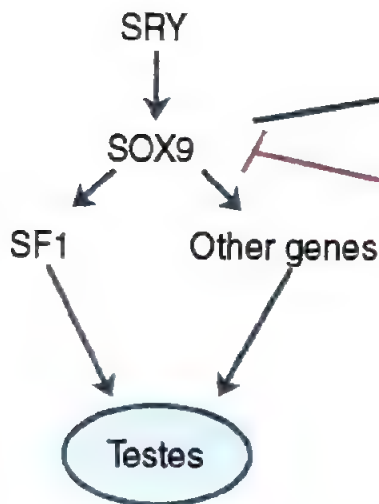
WNT4 ژن تعیین کننده تخمدان (ovary-determining gene) است. این ژن باعث تنظیم افزایشی *DAX1* که عضوی از خانواده گیرنده هورمون هسته‌ای (nuclear hormone receptor family) می‌شود. این مسئله نیز عملکرد *SOX9* را مهار می‌کند. علاوه بر آن، *WNT4* بیان سایر ژن‌های مسئول تمایز تخمدان را نیز تنظیم می‌کند اما این ژن‌های هدف هنوز شناسایی نشده‌اند. یکی از این ژن‌های هدف، *TAFII105* است که محصول پروتئینی آن زیرگروهی از پروتئین متصل به TATA (TATA-binding protein) برای RNA پلی‌مراز در سلول‌های فولیکولی تخمدان است. در موش‌های ماده که این زیر گروه ساخته نمی‌شود، تخمدان به

باعث تنظیم افزایشی تولید عامل استروئیدوژنزیس ۱ (*SOX9*) (STEROIDOGENESIS FACTOR 1: SF1) می‌شود. این ماده نیز تمایز سلول‌های لاییدیگ و سرتولی را تحریک می‌کند. عمل SF1 همراه با *SOX9*، غلظت AMH را بالا می‌برد. AMH نیز باعث تحلیل رفتن مجاری پارامزونفریک (مولرین) می‌شود. در سلول‌های لاییدیگ، SF1 باعث تنظیم افزایشی ژن‌های آنزیم‌های سنتز کننده تستوسترون می‌شود. تستوسترون وارد سلول‌های بافت هدف شده و در آنجا ممکن است دست نخورده باقی بماند و یا توسط آنزیم ۵-آلفا ردوکتاز (*5-α reductase*) به دی‌هیدروتستوسترون (*dihydrotestosterone*) تبدیل شود. تستوسترون و دی‌هیدروتستوسترون به گیرنده اختصاصی داخل سلولی با قابلیت اتصال بالا متصل می‌شوند. سپس این مجموعه هورمون - گیرنده به هسته می‌رود تا در آنجا به DNA متصل شود و رونویسی از ژن‌های اختصاصی بافت و محصولات پروتئینی آنها را تنظیم کند. مجموعه‌های گیرنده -

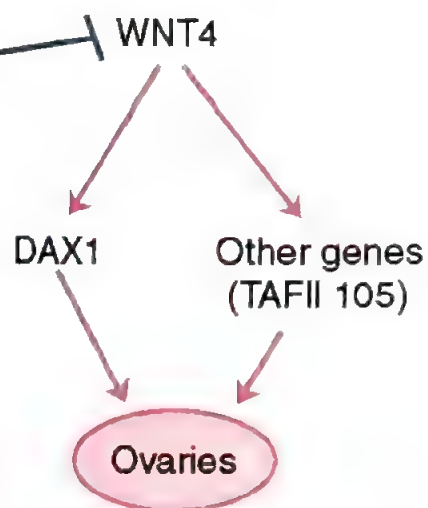


شکل ۲۷-۱۶. مقطع عرضی ستیغ ادراری - تناسلی در سطوح تحتانی. A, B. مجاری پارامزونفریک در خط وسط به هم رسیده و یکی می‌شوند. C. در نتیجه یکی‌شدن، یک چین عرضی (رباط پهن رحمی) در لگن شکل می‌گیرد. گنادها در نمای خلفی این چین عرضی قرار می‌گیرند.

MALES (XY)



FEMALES (XX)

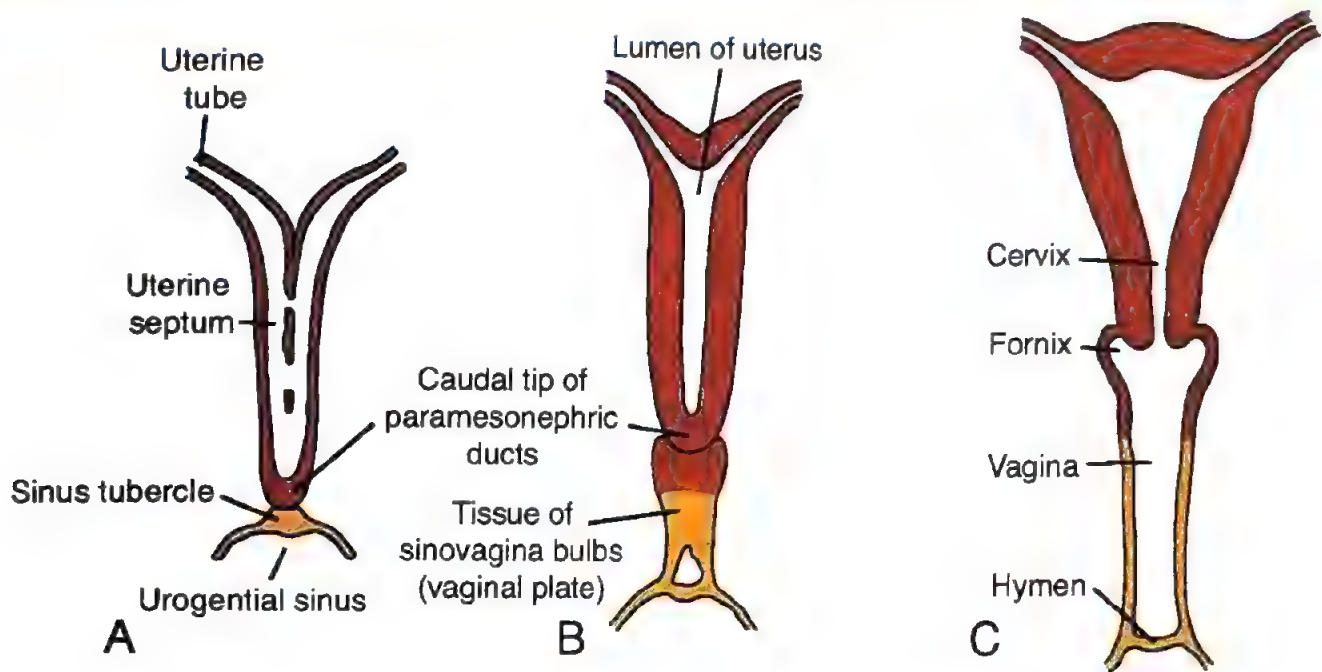


شکل ۲۸-۱۶. نمای شماتیک ژن‌های مسئول تمایز بیضه و تخمدان. در هر دو جنس مذکر و مؤنث، *WNT4* و *SOX9* در ستیغ‌های گنادی بیان می‌شوند. در جنس مذکر، بیان *SRY* باعث تنظیم افزایشی *SOX9* می‌شود که آن هم به نوبه خود بیان عامل استروئیدوژنریس ۱ (*SFI*) و سایر ژن‌های مسئول تمایز بیضه‌ها را فعال می‌کند و بیان *WNT4* را مهار می‌کند. در جنس مؤنث، بیان مهار نشده *WNT4* باعث تنظیم افزایشی *DAX1* می‌شود که آن هم به نوبه خود بیان *SOX9* را مهار می‌کند. سپس تحت تأثیر ممتد *WNT4*، سایر ژن‌های هدف پایین دست (احتمالاً *TAFII105*) تمایز تخمدان را القاء می‌کنند.

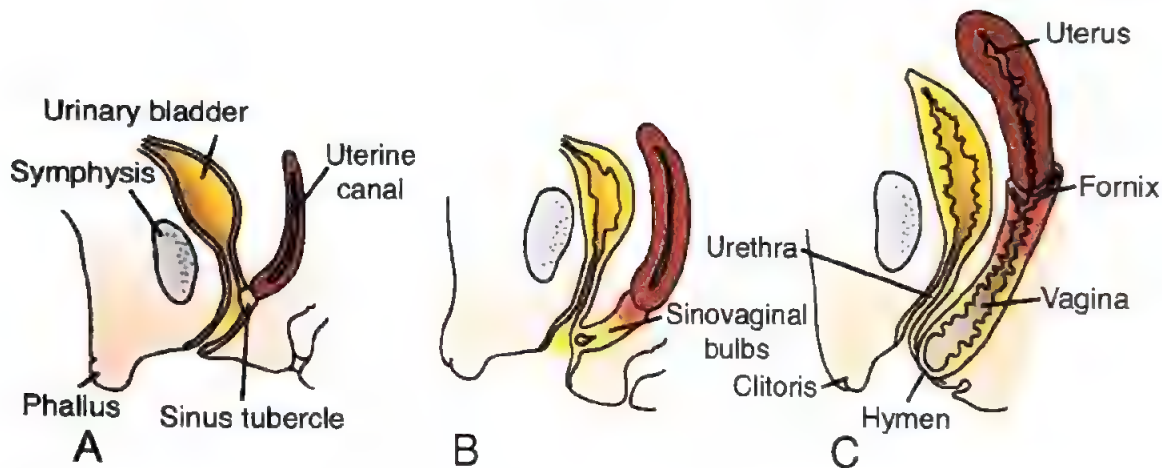
وجود نمی‌آید.

را بسازند. علاوه بر آن، استروژن‌ها در مرحله عدم تمایز بر روی دستگاه تناسلی خارجی اثر می‌کنند تا لایا ماژور (لب بزرگ)، لایا مینور (لب کوچک)، کلیتوریس و بخش تحتانی واژن را بسازند (شکل ۲۵-۱۶).

استروژن‌ها (estrogens) در تمایز جنسی دخیل هستند و تحت اثر آنها، مجاری پارامزونفریک (مولرین) تحریک می‌شوند تا لوله‌های رحم، گردن رحم و بخش فوقانی واژن



شکل ۲۹-۱۶ شکل‌گیری رحم و واژن. ۹. هفته نهم. به ناپدید شدن دیواره رحمی (uterine septum) توجه کنید. B. در پایان ماه سوم. به بافت پیازهای سینوسی - واژنی توجه کنید. C. نوزاد تازه متولد شده. فورنیکس‌ها و بخش فوقانی واژن با حفره‌دار شدن (واکوئلیزاسیون) بافت پارامزوفنریک و بخش تحتانی واژن توسط حفره‌دار شدن پیازهای سینوسی - واژنی ساخته می‌شود.



شکل ۳۰-۱۶. مقاطع سائیتال شکل‌گیری رحم و واژن در مراحل مختلف تکوین. A. هفته ۹. B. پایان ماه سوم. C. نوزاد تازه متولد شده.

واژن

کمی بعد از اینکه نوک توپر مجاری پارامزوفنریک به سینوس ادراری - تناسلی رسید (شکل‌های ۱۶-۲۹A و ۱۶-۳۰A)، دو بیرون‌زدگی توپر از بخش لگنی سینوس رشد می‌کنند (شکل‌های ۱۶-۲۹B و ۱۶-۳۰B). این بیرون‌زدگی‌ها (evaginations) که پیازهای سینوسی - واژنی (sinovaginal bulbs) نام دارند، تکثیر شده و یک صفحه واژینال (vaginal plate) توپر می‌سازند. تقسیم سلولی در

انتهای سری صفحه ادامه می‌یابد و فاصله بین رحم و سینوس ادراری - تناسلی را زیاد می‌کند. در ماه پنجم، بخش بیرون زده واژن به طور کامل مجرّادار می‌شود. گستردگی‌های بالی شکل واژن اطراف انتهای رحم که فورنیکس‌های واژن (vaginal fornices) نامیده می‌شوند، مبدأ پارامزوفنریک دارند (شکل ۱۶-۳۰C). بنابراین واژن منشأ دوگانه دارد. بخش فوقانی آن از کانال رحمی و بخش تحتانی از سینوس ادراری - تناسلی ایجاد می‌شود.

اپوفورون (epoophoron) و پاروفورون (paroophoron) را ایجاد کنند (شکل ۱۶-۲۴B). مجرای مزونفریک به جز در قسمت سری کوچکی که در اپوفورون قرار دارد و گاهی قسمت دمی کوچکی که ممکن است در جدار رحم یا واژن قرار داشته باشد، ناپدید می‌شود. بعدها در طول زندگی، این بخش‌ها می‌توانند کیست گارتنر (Garner's cyst) ایجاد کنند (شکل ۱۶-۲۴).

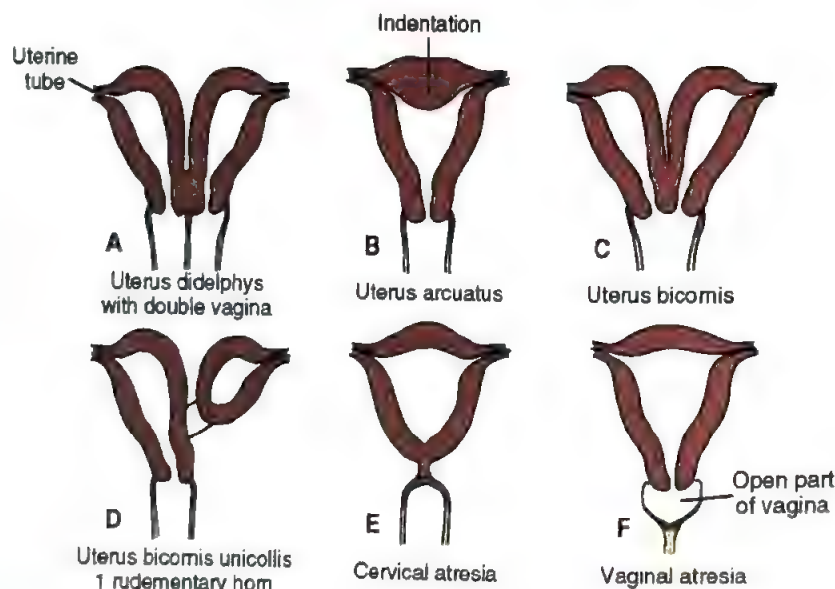
لومن واژن توسط صفحه بافتی نازکی به نام پرده بکارت (hymen) از سینوس ادراری - تناسلی جدا باقی می‌ماند (شکل‌های ۱۶-۲۹C و ۱۶-۳۰C). پرده بکارت از اپی‌تلیوم آستر کننده سینوس و لایه نازکی از سلول‌های واژینال تشکیل شده است. معمولاً در پرده بکارت در طی زندگی پری‌ناتال (قبل از تولد) چند سوراخ کوچک ایجاد می‌شود. ممکن است در جنس مؤنث بقایایی از لوله‌های دفعی سری و دمی در مزووارיום از بین نروند و به ترتیب در این نواحی

نکات بالینی

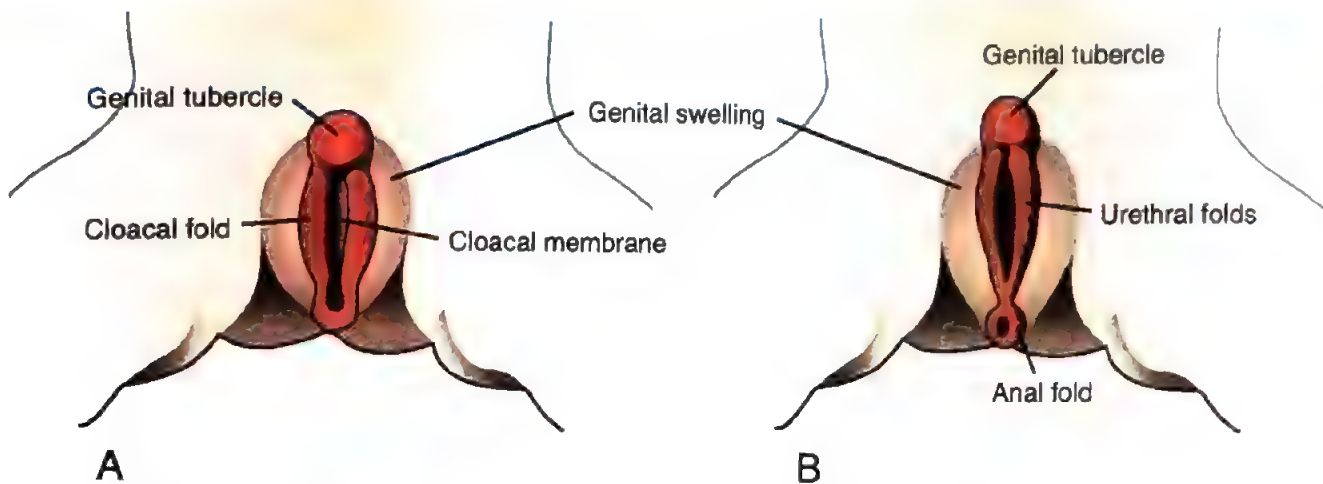
نواقص رحم و واژن

در بیماران مبتلا به آترزی کامل یا جزئی یکی از مجاری پارامزونفریک، بخش باقی مانده به صورت ضمیمه (appendage) به بخش خوب تکوین یافته دیده می‌شود. از آنجایی که لومن معمولاً با واژن ارتباط ندارد، بنابراین در این حالت عوارض (رحم دو شاخ تک تنه‌ای با یک شاخ تکوین نیافته) شایع می‌باشد (شکل ۱۶-۳۱D). اگر آترزی هر دو سمت را درگیر کند، ممکن است منجر به آترزی گردن رحم شود (شکل ۱۶-۳۱E). اگر پیازهای سینوسی - واژنی با هم ادغام نشود، واژن دو تایی و یا اگر اصلاً به وجود نیایند، آترزی واژن ایجاد می‌شود (شکل ۱۶-۳۱A,F). در آترزی واژن، یک بن‌بست واژینال کوچک که از مجاری پارامزونفریک منشأ می‌گیرد، معمولاً سوراخ گردن رحم را احاطه می‌کند.

دو تا شدن رحم (duplication of the uterus) از نقص یکی شدن مجاری پارامزونفریک در یک ناحیه خاص و یا در تمام طول خط ادغام طبیعی مجاری ایجاد می‌شود. در شکل شدید آن، رحم به طور کامل دوگانه [رحم دو تنه (uterus didelphys) است (شکل ۱۶-۳۱A)؛ در خفیف‌ترین حالت، رحم تنها کمی در وسط برجسته است که رحم قوس‌دار (uterus arcuatus) نام دارد (شکل ۱۶-۳۱B). یکی از ناهنجاری‌های نسبتاً شایع، رحم دو شاخه (uterus bicornis) است که در آن رحم، دو شاخ وارد شونده به یک واژن مشترک دارد (شکل ۱۶-۳۱C). رحم دو شاخ در بسیاری از پستانداران پست‌تر از پرمیات‌ها (primates) طبیعی است.



شکل ۱۶-۳۱ ناهنجاری‌های اصلی رحم و واژن که در اثر باقی ماندن دیواره رحمی (uterine septum) یا مسدود شدن لومن کانال رحم ایجاد می‌شوند.



شکل ۳۲-۱۶. مراحل تمایز نیافته دستگاه تناسلی خارجی. A. تقریباً هفته چهارم. B. تقریباً هفته ششم.

دستگاه تناسلی خارجی

مرحله تمایز نیافته

در هفته سوم تکوین، سلول‌های مزانشیمی مبدأ گرفته در ناحیه شیار ابتدائی، به اطراف غشای کلواک مهاجرت می‌کنند تا یک جفت چین کلواک (cloacal fold) اندکی برآمده را بسازند (شکل ۳۲A-۱۶). چین‌ها در ناحیه سری غشای کلواک با هم یکی می‌شوند تا تکه تناسلی (genital tubercle) را بسازند. در ناحیه دمی، این چین‌ها به چین‌های پیشابراهی (urethral folds) در قدام و چین‌های مقعدی (anal folds) در خلف تقسیم می‌شوند (شکل ۳۲B-۱۶).

در همین زمان، یک جفت برآمدگی دیگر به نام برآمدگی‌های تناسلی (genital swellings) در هر سمت چین‌های پیشابراهی پدیدار می‌شوند. این برآمدگی‌ها بعداً برآمدگی‌های اسکروتال (scrotal swellings) در جنس مذکر (شکل ۳۲A-۱۶) و لاییا مازور (لب بزرگ) در جنس مؤنث را می‌سازند. با این وجود همچنان در پایان هفته ششم، نمی‌توان هر دو جنس را از هم تشخیص داد.

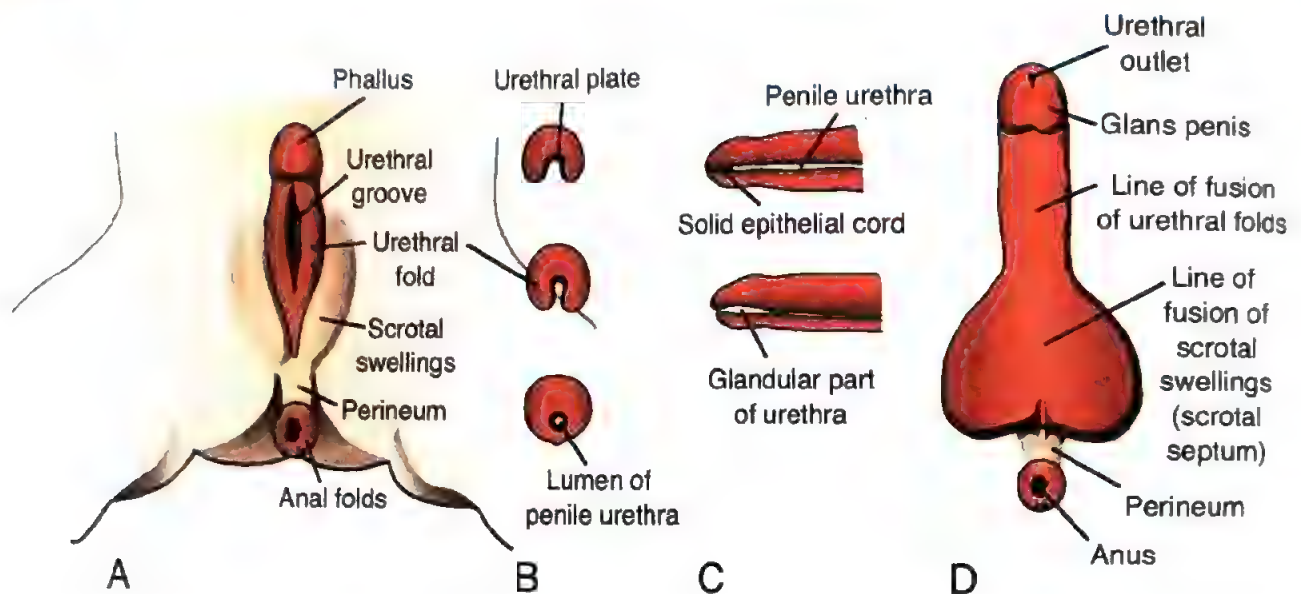
دستگاه تناسلی خارجی در جنس مذکر

تکوین دستگاه تناسلی خارجی در جنس مذکر تحت تأثیر آندروژن مترشحه توسط بیضه‌های جنین صورت می‌گیرد و با طویل شدن سریع تکه تناسلی (اکنون فالوس [phallus] نامیده می‌شود) مشخص می‌شود (شکل ۳۲A-۱۶). در حین

این طویل شدن، فالوس چین‌های اورترال (پیشابراهی) را به سمت جلو می‌راند، به طوری که این چین‌ها جدارهای طرفی ناودان پیشابراهی (urethral groove) را می‌سازند. این ناودان در نمای شکمی فالوس طویل شده، کشیده می‌شود ولی به دیستال‌ترین بخش یعنی گلنس نمی‌رسد. اپی‌تلیوم آستر کننده ناودان که از اندودرم مبدأ می‌گیرد، صفحه پیشابراهی (urethral plate) را می‌سازد (شکل ۳۳B-۱۶).

در پایان ماه سوم، دو چین پیشابراهی بر روی صفحه پیشابراهی بسته می‌شوند تا پیشابراه آلتی (penile urethra) را شکل دهند (شکل ۳۳B-۱۶). این مجرا تا نوک فالوس کشیده نمی‌شود. دیستال‌ترین قسمت پیشابراه، در طول ماه چهارم ساخته می‌شود، یعنی همان زمانی که سلول‌های اکتودرمی از نوک گلنس به داخل نفوذ می‌کنند و یک طناب اپی‌تلیومی کوتاه می‌سازند. این طناب بعداً مجرادار می‌شود تا سوراخ خارجی پیشابراه (external urethral meatus) را بسازد (شکل ۳۳C-۱۶).

برآمدگی‌های تناسلی که در جنس مذکر تحت عنوان برآمدگی‌های اسکروتال (scrotal swellings) شناخته می‌شوند، در ناحیه اینگوینال رؤیت می‌گردد. با ادامه تکوین، این برآمدگی‌ها در جهت دمی حرکت می‌کنند. بعداً هر برآمدگی نیمی از اسکروتوم (scrotum) را می‌سازد. این دو برآمدگی توسط دیواره اسکروتال (scrotal septum) از هم جدا می‌شوند (شکل ۳۳D-۱۶).



شکل ۳۳-۱۶. A. تکوین دستگاه تناسلی خارجی در جنس مذکر در هفته دهم. به شیار پیشابراهی عمیق که چین‌های پیشابراهی در طرفین آن قرار گرفته‌اند، دقت کنید. B. مقاطع عرضی از فالوس در زمان تشکیل پیشابراه آلتی. ناودان ادراری - تناسلی توسط چین‌های پیشابراهی پل زده می‌شوند. C. تکوین بخش غده‌ای پیشابراه تناسلی. D. نوزاد تازه متولد شده.

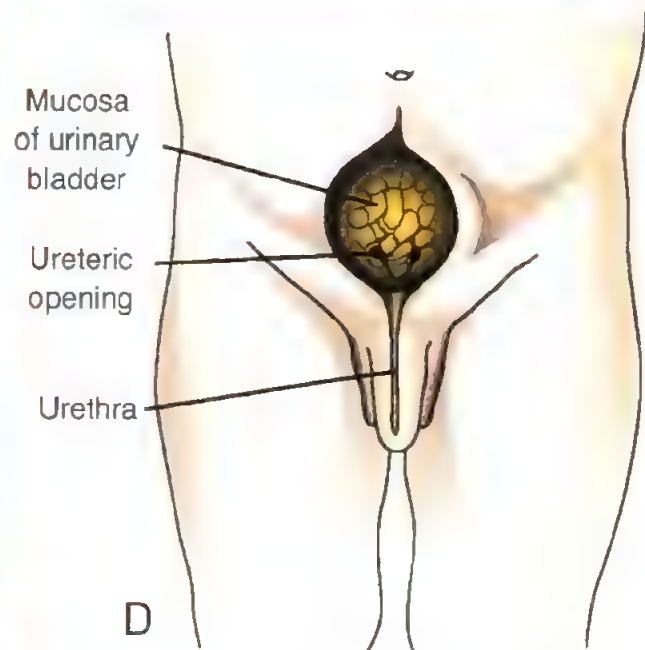
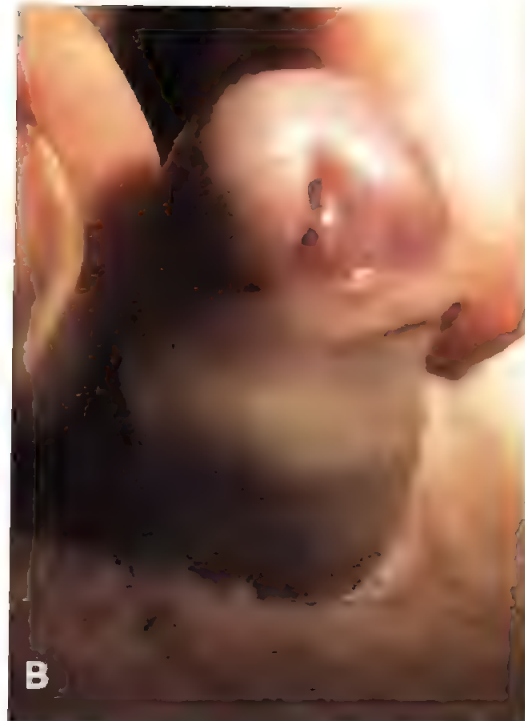
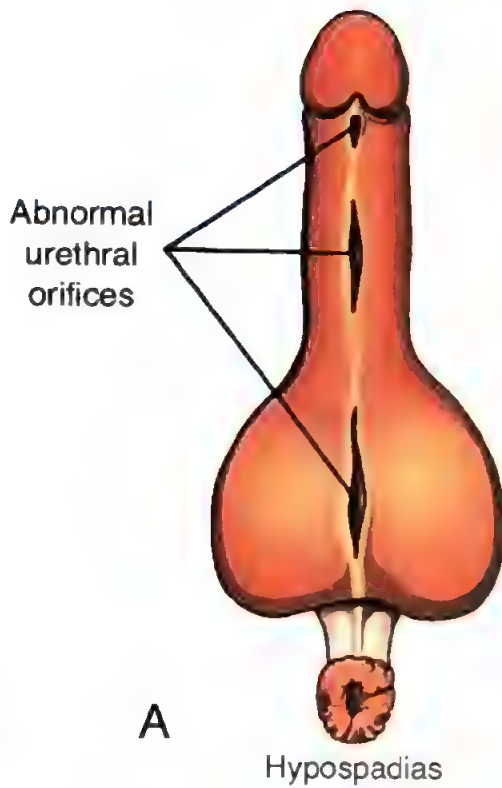
نکات بالینی

نواقص در دستگاه تناسلی خارجی جنس مذکر

در **هیپوسپادیاس** (hypospadias) یکی شدن چین‌های پیشابراهی ناقص است و سوراخ‌های غیرطبیعی پیشابراه پنیس غالباً در امتداد نمای شکمی پنیس، معمولاً در نزدیکی گلنس، در طول تنه و یا نزدیک قاعده پنیس دیده می‌شود (شکل ۳۴-۱۶). در موارد نادر، سوراخ پیشابراه در امتداد رافه (سجاف) اسکروتال کشیده می‌شود. وقتی چین‌های پیشابراه به طور کامل با هم یکی نشوند، یک شکاف ساژیتال پهن در تمام طول پنیس و اسکروتوم به وجود می‌آید. دو برآمدگی اسکروتال نیز شبیه لایبیا ماژور می‌شوند. بروز هیپوسپادیاس، ۳ تا ۵ مورد در هر ۱۰۰۰ تولد است و این میزان در ۱۵ تا ۲۰ سال گذشته، دو برابر شده است. دلایل این افزایش مشخص نشده است، اما یکی از فرضیه‌ها آن را نتیجه افزایش استروژن محیطی می‌داند (مداخله‌کننده‌های اندوکرینی؛ فصل ۹ را ببینید).

اپی‌سپادیاس (epispadias) ناهنجاری نادری است (یک مورد در هر ۳۰ هزار تولد) که در آن سوراخ پیشابراه در پشت پنیس قرار می‌گیرد (شکل ۳۴D-۱۶). با وجود اینکه اپی‌سپادیاس می‌تواند به شکل یک نقص جداگانه و منفرد اتفاق بیفتد اما اغلب با اکستروفی مثانه و بسته‌شدن غیرطبیعی جدار شکمی بدن همراه است (شکل ۱۶-۱۶).

میکروپنیس (micropenis) وقتی اتفاق می‌افتد که تحریک آندروژنی کافی برای رشد دستگاه تناسلی خارجی وجود ندارد. میکروپنیس معمولاً در اثر هیپوگنادیسم اولیه یا اختلال کارکرد هیپوتالاموس یا هیپوفیز ایجاد می‌شود. طبق تعریف، طول پنیس ۲/۵ انحراف معیار زیر متوسط طول اندازه‌گیری شده سطح پشتی پنیس از پوبیس تا نوک آن (در حالتی که پنیس تا حد ممکن کشیده می‌شود) است. عارضه **پنیس دو شاخ** (bifid penis) یا **پنیس دوگانه** (double penis) وقتی اتفاق می‌افتد که تکمه تناسلی تقسیم می‌شود.

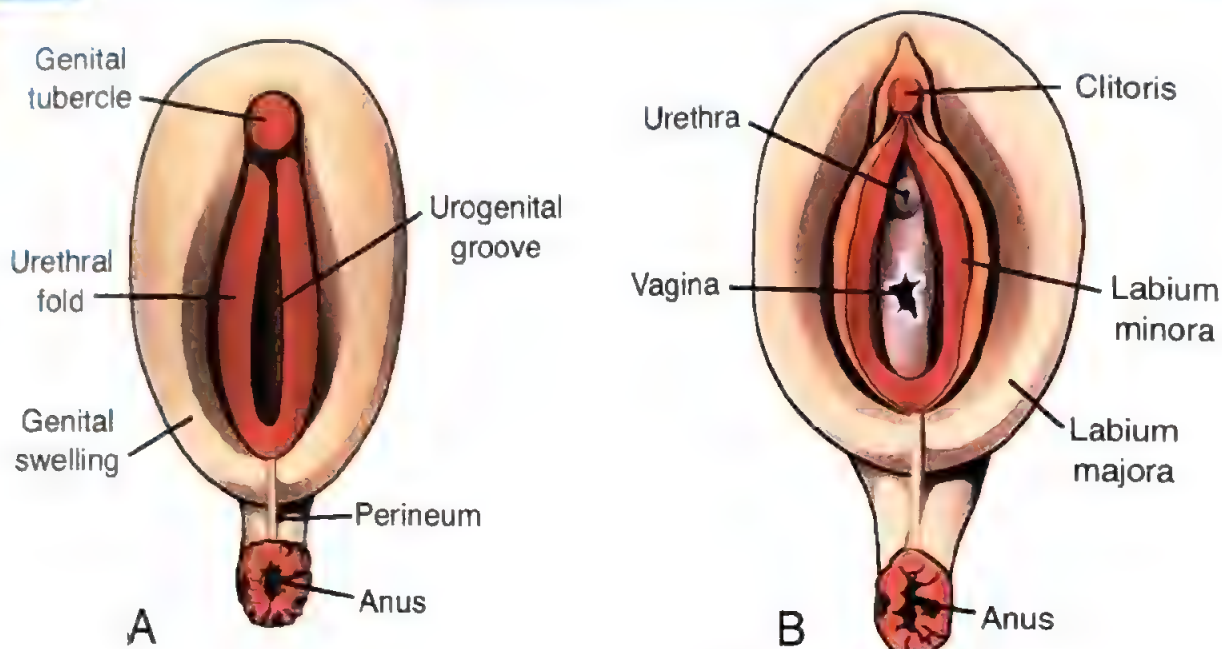


شکل ۱۶-۳۴. هیپوسپادیا. محل‌های متفاوت سوراخ‌های پیشابراهی غیرطبیعی دیده می‌شوند. B. بیمار مبتلا به هیپوسپادیا غده‌ای. پیشابراه به سطح شکمی گلنس پنیس باز شده است. C. بیمار مبتلا به هیپوسپادیا درگیر کننده گلنس و تنه پنیس. D. اپی‌سپادیا همراه با اکستروفی مثانه. مخاط مثانه نمایان شده است.

دستگاه تناسلی خارجی در جنس مؤنث

استروژن تکوین دستگاه تناسلی خارجی جنس مؤنث را تحریک می‌کند. نکمه تناسلی فقط کمی دراز می‌شود و کلیتوریس (clitoris) را می‌سازد (شکل ۱۶-۳۵A). چین‌های پیشابراهی

برخلاف جنس مذکر ادغام نمی‌شوند و لایا مینور (لب کوچک) را به وجود می‌آورند. برآمدگی‌های تناسلی بزرگ می‌شوند و لایا مازور را می‌سازند. ناودان ادراری - تناسلی باز باقی می‌ماند و وستیبول (vestibule) را می‌سازد (شکل ۱۶-۳۵B). با وجود



شکل ۳۵-۱۶. دستگاه تناسلی خارجی در جنس مؤنث در ماه پنجم (A) و در نوزاد تازه متولد شده (B).

به عنوان معیار تشخیص جنسیت (در بررسی جنسیت) در ماه‌های سوم و چهارم بارداری منجر به اشتباه در تشخیص می‌شود.

اینکه تکمه تناسلی در جنس مؤنث به طولی شدن ادامه نمی‌دهد، اما در مراحل اولیه تکوین درازتر از تکمه مشابه در جنس مذکر می‌باشد. در حقیقت استفاده از طول تکمه تناسلی

نکات بالینی

در موارد بیماری‌های تخمدانی - بیضه‌ای (ovotesticular disorders) تکوین جنسی (که قبلاً هرمافرودیسم نامیده می‌شد)، هر دو نوع بافت تخمدانی و بیضه‌ای وجود دارد. بنابراین، بافت گنادی می‌تواند ترکیبی از تخمدان، بیضه یا تخمدان - بیضه (ovotestis) که در دو سوم موارد وجود دارد، باشد. دستگاه تناسلی خارجی همیشه مبهم است اما تمایل به مردانه‌شدگی وجود دارد. در ۷۰ درصد موارد، کاریوتایپ ۴۶,XX است.

بیماری‌های ۴۶,XX تکوین جنسی

افراد مبتلا به بیماری‌های تکوین جنسی ۴۶,XX، زنانه هستند که در معرض مقادیر بسیار بالای ترکیبات آندروژنیک که ارگان‌های تناسلی خارجی را مردانه (و در نتیجه مبهم) می‌کند، قرار گرفته‌اند. هاپرپلازی فوق‌کلیه مادرزادی (congenital adrenal hyperplasia: CAH) شایع‌ترین علت ارگان‌های تناسلی مبهم بوده و تقریباً ۶۰

بیماری‌های تکوین جنسی

از آنجایی که تکوین جنسی مرد و زن شبیه هم است، بنابراین تعجب‌آور نیست اختلالاتی در تمایز و تعیین جنسیت اتفاق بیفتد. ارگان‌های تناسلی مبهم (ambiguous genitalia) (شکل ۳۶-۱۶) به صورت کلیتوریس بزرگ یا پنیس کوچک دیده می‌شوند. بنابراین ممکن است یک نوزاد با ظاهر مؤنث طبیعی با یک کلیتوریس بزرگ (هایپرتروفی کلیتورال) و یا یک نوزاد پسر با یک پنیس کوچک باز شونده به سطح شکمی (هیپوسپادیاس) متولد شود. در برخی موارد، این ناهنجاری‌ها منجر به تولد افرادی با ویژگی‌های هر دو جنس می‌شوند. پیشرفت‌های صورت گرفته در ژنتیک مولکولی باعث تشخیص سریع و دقیق بیماری‌های متنوع ایجاد شده به علت بیماری‌های تکوین جنسی (disorders of sex development: DSD) شده است. البته در این موارد در خصوص تعیین جنسیت، اختلاف نظر زیادی وجود دارد.



شکل ۳۶-۱۶. نوزاد مذکر (۴۶,XY) مبتلا به ارگان‌های تناسلی خارجی مبهم. به ادغام‌شدن نسبی برجستگی‌های اسکروتال و پنیس کوچک (با هیپوسپادیاس) توجه کنید.

بیماران بیضه دارند و MIS نیز وجود دارد، دستگاه پارامزوفریک سرکوب شده و لوله‌های رحمی و رحم به وجود نمی‌آیند. در بیماران مبتلا به سندرم عدم حساسیت به آندروژن کامل (CAIS: complete AIS)، واژن وجود دارد ولی معمولاً کوتاه بوده و خیلی کم تکوین یافته است. غالباً بیضه‌ها در نواحی اینگوینال یا لابیال، وجود دارند ولی اسپرماتوژنیز اتفاق نمی‌افتد. بنابراین خطر ایجاد تومورهای تستیکولار (بیضه‌ای) وجود دارد و ۳۳ درصد این افراد قبل از ۵۰ سالگی دچار بدخیمی‌ها می‌شوند. انواع دیگر این بیماری سندرم عدم حساسیت به آندروژن خفیف (MAIS: mild AIS) یا سندرم عدم حساسیت به آندروژن نسبی (PAIS: partial AIS) است. در MAIS درجات مختلفی از مردانه‌شدن وجود دارد ولی در PAIS ارگان‌های تناسلی مبهم هستند (شامل کلیتورومگالی یا پنیس کوچک با هیپوسپادیاس). در این موارد معمولاً بیضه‌ها نزول نمی‌کنند.

نقص ۵ - آلفا - ردوکتاز (5- α -reductase deficiency)

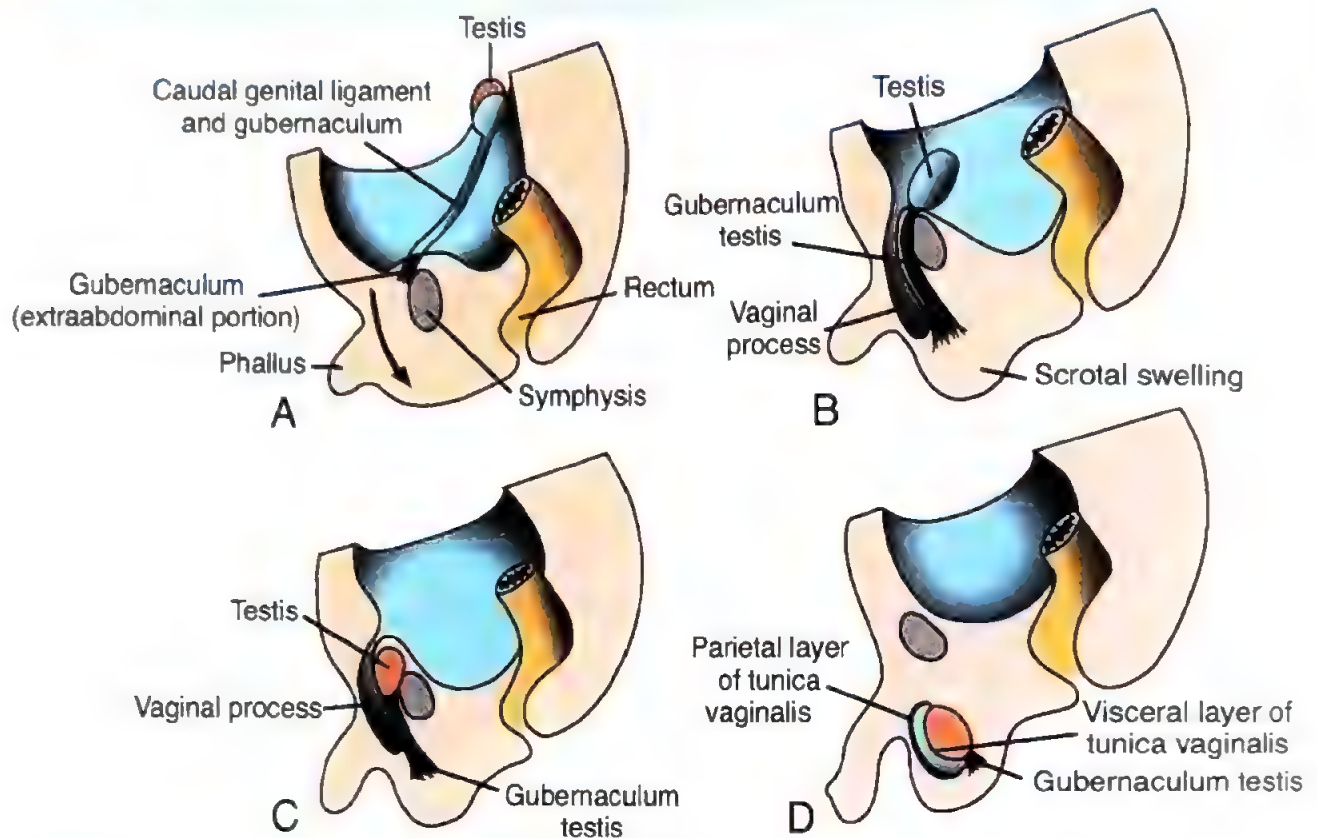
5-ARD بیماری دیگری است که باعث ایجاد ارگان‌های تناسلی مبهم در جنس مذکر می‌شود. این بیماری به علت عدم تبدیل تستوسترون به دی‌هیدروتستوسترون در اثر نبود آنزیم ردوکتاز اتفاق می‌افتد. بدون دی‌هیدروتستوسترون، ارگان‌های تناسلی خارجی به طور طبیعی تکوین نمی‌یابند، به طوری که در نوزاد مذکر اختلالات تکوینی مثل هیپوسپادیاس و در نوزاد مؤنث کلیتورومگالی

درصد تمام موارد DSD را شامل می‌شود. افراد به لحاظ ژنتیکی مؤنث [۴۶,XX] هستند ولی آندروستندیون اضافی تولید شده توسط غدد فوق‌کلیه منجر به مردانه‌شدن ارگان‌های تناسلی خارجی می‌شود. طیفی از نقایص وجود دارد: بزرگ‌شدگی فالوس، درجاتی از ادغام‌شدن چین پیشابراهی، اندازه و سوراخ واژن. در ۹۰ درصد بیماران، نقص آنزیم ۲۱-هیدروکسیلاز وجود دارد. این نقص به صورت اتوزومال مغلوب به ارث می‌رسد و منجر به نقص مینرالوکورتیکوئید و افزایش در ترکیبات آندروژنیک می‌شود. یک شکل نادر از CAH در اثر نقص ۱۱-بتا-هیدروکسیلاز اتفاق می‌افتد. این نقص اثرات بیوشیمیایی مشابهی ایجاد می‌کند و بنابراین اثرات مشابهی بر روی دستگاه تناسلی خارجی دیده می‌شود. نوع دیگر CAH که به علت نقص ۱۷-بتا-هیدروکسیلاز اتفاق می‌افتد، باعث کاهش استروئیدهای جنسی قبل و بعد از تولد می‌شود. افراد مبتلای مؤنث، آناتومی داخلی و خارجی طبیعی دارند ولی در هنگام بلوغ، هم غدد فوق‌کلیه و هم تخمدان، استروئیدهای جنسی تولید نمی‌کنند. در نتیجه، پستان تکوین نیافته و رشد موهای پوبیس نیز اتفاق نمی‌افتد. نقص مشابهی در جنس مذکر باعث کاهش متوسط تا شدید در تولید تستوسترون می‌شود. در نتیجه، دستگاه تناسلی خارجی می‌تواند به صورت مؤنث طبیعی، مبهم و یا اندکی تکوین نیافته ظاهر گردد.

بیماری‌های ۴۶,XY تکوین جنسی

نقص منفرد ماده مهارکننده مولرین (MIS) [هورمون ضد مولرین (AMH) نیز نامیده می‌شود] یک بیماری است که در آن به هیچ وجه MIS تولید نمی‌شود. در نتیجه، ارگان‌های تناسلی خارجی در مردان طبیعی هستند ولی درجات متنوعی از بقایای دستگاه مولرین (شامل رحم و لوله‌های رحم) دیده می‌شود.

دلیل دیگر ابهام جنسیتی در جنس مذکر، سندرم عدم حساسیت به آندروژن (androgen insensitivity syndrome: AIS) است. در افراد مبتلا به AIS، گیرنده‌های آندروژن وجود ندارد و یا بافت‌ها به مجموعه‌های گیرنده - دی‌هیدروتستوسترون پاسخ نمی‌دهند. به تبع آن، آندروژن‌های تولید شده توسط بیضه‌ها در القای تمایز ارگان‌های تناسلی خارجی مؤثر نیستند. از آنجایی که این



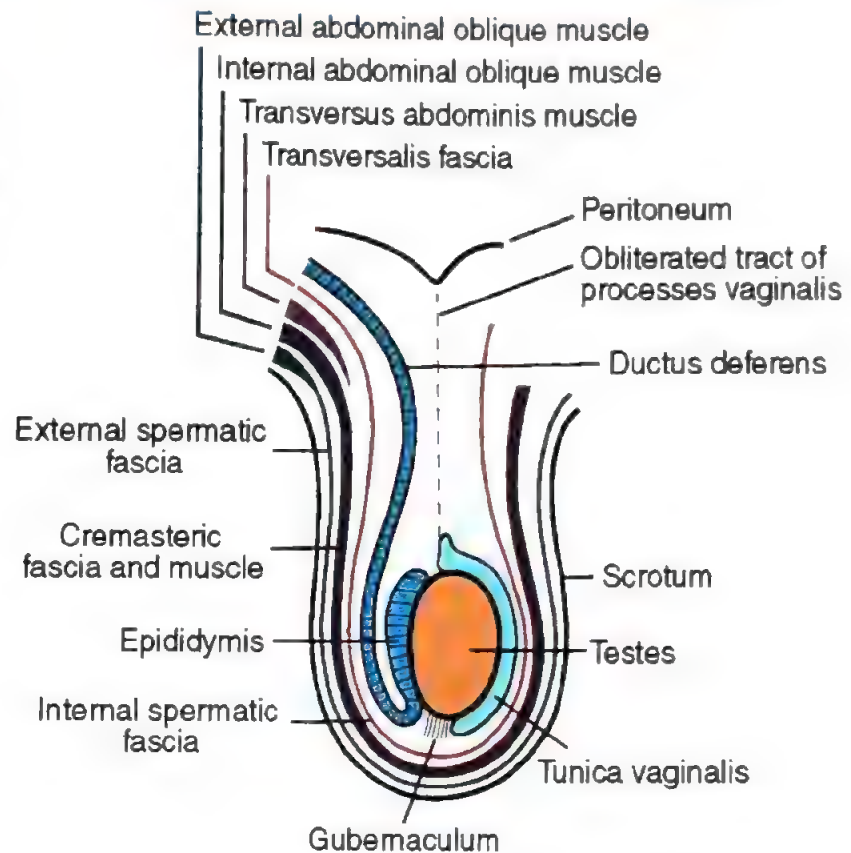
شکل ۳۷-۱۶. نزول بیضه. A. در طول ماه دوم. B. در میانه ماه سوم. صفای آستر کننده حفره بدن به درون برآمدگی اسکروتال (جایی که زائیده واژینال [تونیکا واژینالیس] را می‌سازد) برجسته می‌شود. C. در ماه هفتم. D. کمی بعد از تولد.

افراد از نظر فنوتیپ مؤنث هستند اما می‌توانند مجموعه‌های کروموزومی مختلفی مثل XY داشته باشند. دیس‌ژنزی گنادال مؤنث XY (XY female gonadal dysgenesis یا سندرم سویی (Swyer syndrome)) در اثر جهش‌های نقطه‌ای یا حذف ژن SRY ایجاد می‌شود. در این بیماری، افراد مبتلا زنان طبیعی به نظر می‌رسند ولی قاعدگی ندارند و ویژگی‌های جنسیتی ثانویه در بلوغ آنها اتفاق نیفتاده است. بیماران مبتلا به سندرم ترنر (Turner syndrome) نیز دیس‌ژنزی گنادال دارند. در این بیماران کاریوتایپ ۴۵,X و قد کوتاه، کام قوس‌دار (high arched palate)، گردن پره‌دار، قفسه سینه سپری شکل، ناهنجاری‌های قلبی و کلیوی و نوک پستان‌های فرورفته دیده می‌شود (فصل ۲ را ببینید).

(clitoromegaly) به وجود می‌آید.

ممکن است سایر بیماری‌ها نیز همراه با ناهنجاری‌های تمایز جنسیتی باشند. برای مثال، سندرم کلاین فلتر (Klinefelter syndrome) با کاریوتایپ ۴۷,XXY (یا انواع دیگر مثل XXXY) شایع‌ترین ناهنجاری اصلی تمایز جنسی است و با شیوع ۱ مورد در هر ۱۰۰۰ تولد در جنس مذکر اتفاق می‌افتد. در این افراد توانایی باروری کاهش یافته، بیضه‌های کوچک و کاهش سطح تستوسترون دیده می‌شود. تقریباً در ۳۳ درصد افراد مبتلا، ژینکوماستیا (gynecomastia) [پستان‌های بزرگ] وجود دارد. شایع‌ترین دلیل سندرم کلاین فلتر عدم جدا شدن هومولوگ XX است. در دیس‌ژنزی گنادال (gonadal dysgenesis)، اووسیت‌ها وجود ندارند و تخمدان‌ها به شکل گنادهای شکاری (streak gonads) دیده می‌شوند. در این اختلال

شکل ۳۸-۱۶. نمای شماتیک پوشش‌های بیضه که از اجزای جدار شکم مشتق شده‌اند. این پوشش‌ها زمانی که بیضه از جدار شکم (در مسیر خود از موقعیت خلف صفاقی در حفره شکمی تا اسکروتوم) مهاجرت می‌کند، شکل می‌گیرند.



مزانشیمی در ناحیه اینگوینال به بین عضلات مایل داخلی و مایل خارجی شکمی در حال تمایز، خاتمه می‌یابد. بعداً وقتی بیضه شروع به نزول به سمت حلقه اینگوینال درونی یا عمقی می‌کند، بخش خارج شکمی گوبرناکولوم تشکیل شده و از ناحیه اینگوینال به سمت برآمدگی‌های اسکروتال رشد می‌کند. وقتی بیضه‌ها از کانال اینگوینال عبور کردند، بخش خارج شکمی گوبرناکولوم به کف اسکروتوم می‌رسد (گوبرناکولوم در زنان نیز شکل می‌گیرد اما در موارد طبیعی به صورت تکوین نیافته و اولیه باقی می‌ماند).

عوامل کنترل کننده نزول بیضه‌ها به طور کامل شناخته نشده‌اند. با وجود این به نظر می‌رسد که بیرون زدن بخش خارج شکمی گوبرناکولوم، مهاجرت داخل شکمی را ایجاد می‌کند. البته فشار داخل شکمی نیز که به دلیل رشد ارگان‌ها افزایش می‌یابد، باعث عبور بیضه از کانال اینگوینال می‌شود. تحلیل رفتن بخش خارجی شکمی گوبرناکولوم، حرکت بیضه به سمت اسکروتوم را کامل می‌کند. به طور طبیعی، بیضه‌ها حدود هفته ۱۲ بارداری به ناحیه اینگوینال می‌رسند، هفته ۲۸ از درون کانال اینگوینال می‌گذرند و هفته ۳۳ به اسکروتوم می‌رسند (شکل ۳۷-۱۶). این روند تحت تأثیر هورمون‌ها (شامل آندروژن‌ها و MIS) صورت می‌گیرد. هنگام نزول، خونرسانی به بیضه‌ها از طریق آئورت

نزول بیضه‌ها

بیضه‌ها به صورت خلف صفاقی در ناحیه شکم تکوین می‌یابند. ولی بیضه‌ها می‌بایست در جهت دمی حرکت کرده و با عبور از جدار شکم به اسکروتوم (کیسه بیضه) برسند. عبور از جدار شکم از طریق کانال اینگوینال (inguinal canal) صورت می‌گیرد. این کانال ۴ سانتی‌متر طول داشته و بلافاصله در بالای نیمه داخلی رباط اینگوینال قرار دارد. ورود به کانال اینگوینال از طریق حلقه اینگوینال عمقی یا درونی (deep or internal inguinal ring) و خروج از آن از طریق حلقه اینگوینال سطحی یا بیرونی (superficial or external inguinal ring) در نزدیکی تکه پوبیس صورت می‌گیرد.

با پایان ماه دوم، مزانتر ادراری - تناسلی (urogenital mesentery) بیضه و مزونفروس را به جدار خلفی شکم متصل می‌کند (شکل ۳۸-۱۶). با تحلیل رفتن مزونفروس، این اتصال به عنوان یک مزانتر برای گناد عمل می‌کند (شکل ۲۷B-۱۶). این مزانتر در ناحیه دمی، رباطی شده و تحت عنوان رباط تناسلی دمی (caudal genital ligament) شناخته می‌شود. تراکم مزانشیمی غنی از ماتریکس خارجی سلولی نیز از قطب دمی بیضه تحت عنوان گوبرناکولوم (gubernaculum) شروع می‌شود (شکل ۳۷-۱۶). پیش از نزول بیضه‌ها، این نوار

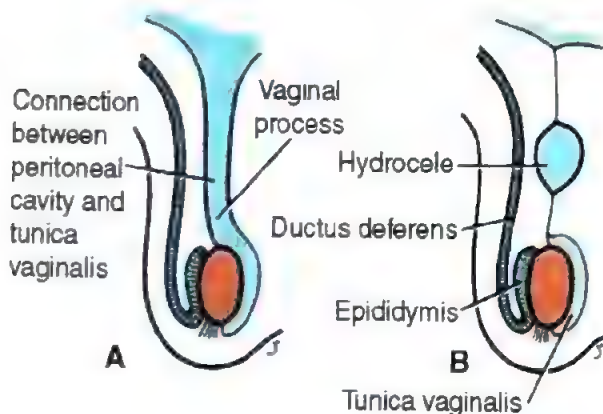
باقی مانده کیسه صفاقی، لایه جداری تونیکا واژینالیس (parietal layer of tunica vaginalis) را می‌سازد (شکل ۳۷D-۱۶). کانال باریک متصل کننده لومن زائده واژینال به حفره صفاقی، در زمان تولد یا کمی بعد از آن محو می‌شود. بیضه‌ها علاوه بر اینکه توسط لایه‌های صفاقی مشتق از زائده واژینال پوشیده می‌شوند، در غلافی از لایه‌های مشتق از جدار قدامی شکم (که از طریق آن عبور می‌کنند) نیز قرار می‌گیرند. بدین ترتیب فاسیای عرضی، فاسیای اسپرماتیک داخلی (internal spermatic fascia) را می‌سازد؛ عضله مایل داخلی شکم به عضله و فاسیای کرماستریک (cremasteric fascia and muscle) تبدیل می‌شود و عضله مایل خارجی شکم، فاسیای اسپرماتیک خارجی (external spermatic fascia) را می‌سازد (شکل ۳۸-۱۶). عضله عرضی شکمی لایه‌ای نمی‌سازد، چون روی این ناحیه قوس می‌زند و در مسیر حرکت بیضه قرار ندارد.

حفظ می‌شود و عروق بیضه‌ای (testicular vessels) از موقعیت کمبری مبدأ خود تا بیضه در اسکروتوم کشیده می‌شوند. مستقل از نزول بیضه‌ها، صفاق حفره شکم یک برجستگی در هر سمت خط وسط به سمت جدار شکمی شکم می‌سازد. این برجستگی که زائده واژینال (processus vaginalis) نام دارد، مسیر گوبرناکولوم بیضه به سمت برآمدگی‌های اسکروتال را دنبال می‌کند (شکل ۳۷B-۱۶). از این رو زائده واژینال همراه با لایه‌های عضلانی و فاسیایی جدار بدن، به درون برآمدگی اسکروتال فرو می‌رود و کانال اینگوینال را می‌سازد (شکل ۳۸-۱۶).

بیضه از طریق حلقه اینگوینال از روی لبه استخوان پوبیس نزول می‌کند و در زمان تولد در اسکروتوم قرار دارد. سپس بیضه با چین تاخورده‌ای از زائده واژینال پوشیده می‌شود (شکل ۳۷D-۱۶). لایه صفاقی پوشاننده بیضه، لایه احشایی تونیکا واژینالیس (visceral layer of tunica vaginalis) است؛

نکات بالینی

(cryptorchidism) گفته می‌شود و ممکن است در اثر کاهش تولید آندروژن (تستوسترون) ایجاد شود. بیضه‌های نزول نکرده نمی‌توانند اسپرم بالغ تولید کنند. این حالت با شیوع ۳ تا ۵ درصدی ناهنجاری‌های کلیوی همراه است.



شکل ۳۹-۱۶. A. فتق اینگوینال. زائده واژینال ارتباط بازی با حفره صفاقی دارد. در چنین موردی، بخش‌هایی از قوس‌های روده‌ای اغلب نزول کرده و گاهی به اسکروتوم می‌رسند و فتق اینگوینال ایجاد می‌کنند. B. هیدروسل.

فتق‌ها و کریپتورکیدیزم

ارتباط بین حفره شکم و زائده واژینال از طریق کانال اینگوینال و به درون کیسه اسکروتال به طور طبیعی در اولین سال بعد از تولد بسته می‌شود (شکل ۳۷D-۱۶). اگر این مسیر باز باقی بماند، قوس‌های روده‌ای می‌توانند به درون اسکروتوم نزول کرده و فتق اینگوینال غیرمستقیم مادرزادی (congenital indirect inguinal hernia) را ایجاد کنند (شکل ۳۹A-۱۶). گاهی اوقات محو شدن این مسیر نامنظم است و کیست‌های کوچکی در طول مسیر آن باقی می‌ماند. ممکن است بعداً این کیست‌ها مایع ترشح کنند و هیدروسل بیضه (hydrocele of the testis) و/یا هیدروسل طناب اسپرماتیک (hydrocele of spermatic cord) ایجاد کنند (شکل ۳۹B-۱۶).

در ۹۷ درصد نوزادان مذکر، بیضه‌ها پیش از تولد در اسکروتوم قرار می‌گیرند. در اغلب موارد، باقیمانده نزول بیضه در طول ۳ ماه اول پس از تولد صورت می‌گیرد. با وجود این، در کمتر از ۱ درصد نوزادان، یک یا هر دو بیضه نزول نمی‌کنند. به این وضعیت کریپتورکیدیزم



نزول تخمدان ها

نزول گنادها در جنس مؤنث در مقایسه با جنس مذکر، به طور قابل توجهی کمتر است به طوری که تخمدان ها در نهایت بلافاصله در زیر لبه لگن حقیقی جای می گیرند. رباط تناسلی سری، رباط آویزان کننده (suspensory ligament) تخمدان را می سازد. در حالی که رباط تناسلی دمی، رباط اصلی تخمدان (ligament of the ovary proper) و رباط گرد رحمی (round ligament of the uterus) را به وجود می آورد (شکل ۲۴-۱۶). رباط گرد رحمی تا درون لایا مازور کشیده می شود.

خلاصه

دستگاه های ادراری و تناسلی هر دو از بافت مزودرمی تکوین می یابند. سه دستگاه ادراری به طور موقت از قطعات سری به سمت قطعات دمی شکل می گیرند.

پرونفروز در ناحیه گردن ایجاد شده و موقتی است.

مزونفروز که در نواحی سینه ای و کمری شکل می گیرد، بزرگ است و با واحدهای دفعی (نفرون ها) و مجرای جمع کننده خود (مجرای مزونفریک یا ولفی) مشخص می شود. پرونفروز در انسان عملکرد مختصری دارد و بخش عمده آن ناپدید می شود. مجاری و لوله های مزونفروز، مسیری هدایتی برای اسپرم از بیضه ها تا پیشابراه را فراهم می کنند. در جنس مؤنث این مجاری تحلیل می روند.

متانفروز یا کلیه دائمی از دو منبع تکوین می یابد. لوله های دفعی یا نفرون های متانفروز شبیه مزونفروز است اما دستگاه جمع کننده آن از **جوانه حالبی** (یک بیرون زدگی از مجرای مزونفریک) مبدأ می گیرد. این جوانه به **حالب، لگنچه، کالیکس ها** و **کل دستگاه جمع کننده** تبدیل می شود (شکل ۵-۱۶). ارتباط بین دستگاه های لوله ای جمع کننده و دفعی برای تکوین طبیعی، حیاتی است (شکل ۱۶-۱۶). *WT1* (که توسط مزانشیم بیان می شود) این بافت را موظف به پاسخگویی به القای ایجاد شده توسط جوانه حالبی می کند. برهم کنش بین جوانه و مزانشیم از طریق تولید *GDNF* و *HGF* توسط مزانشیم و گیرنده های تیروزین کینازی آنها (به ترتیب تحت عنوان *RET* و *MET* که توسط اپی تلیوم حالب تولید می شوند) صورت می گیرد. *PAX2* و *WNT4* تولید شده توسط مزانشیم متانفریک، باعث اپی تلیومی شدن و تمایز لوله های دفعی می شود (شکل ۷-۱۶). ممکن است زود تقسیم شدن جوانه

حالبی به کلیه های دو شاخ یا متعدد با **حالب های اکتوپیک** منجر شود (شکل ۹-۱۶). از آنجایی که کلیه ها در ناحیه لگن تکوین یافته و سپس به موقعیت خود در ناحیه کمری **صعود** می کنند، بنابراین موقعیت های غیرطبیعی کلیه (مثل **کلیه لگنی** یا **کلیه نعل اسبی**) رخ می دهند (شکل ۱۱-۱۶).

مثانه در طی هفته های ۴ تا ۷، هنگامی که **کلواک** (حفرة مشترک برای کلیه های ابتدایی و دستگاه گوارش) توسط دیواره ادراری - راست روده ای (اورورکتال) به دو بخش تحت عنوان **سینوس ادراری - تناسلی** در قدام و **مجرای مقعدی** در خلف تقسیم شد، تکوین می یابد (شکل ۱۲-۱۶). سپس بخش قدامی این سینوس به مثانه تمایز می یابد. بخش باقیمانده سینوس نیز به بخش های **پروستاتی و غشایی پیشابراه** در جنس مذکر و **پیشابراه** در جنس مؤنث تمایز می یابند (شکل ۱۳-۱۶).

[**دستگاه تناسلی** شامل (۱) گنادها یا غدد جنسی ابتدایی، (۲) مجاری تناسلی و (۳) دستگاه تناسلی خارجی است. هر سه جز **مرحله تمایز نیافته** دارند که در آن مرحله می توانند به هر دو جنس مؤنث یا مذکر تبدیل شوند. ژن *SRY* کروموزوم *Y*، عامل تعیین کننده **بیضه ها** را تولید و تکوین جنسی مذکر را تنظیم می کند. ژن های پایین دست *SRY* شامل *SOX9* و *SFI* بوده که تمایز **سلول های لایدیگ** و **سرتولی** در بیضه ها را تحریک می کند. بیان ژن *SRY* باعث (۱) تکوین **طناب های مدولاری (بیضه ای)**، (۲) شکل گیری **تونیکا آلبوژینه آ** و (۳) **عدم تکوین طناب های کورتیکال (تخمدانی)** می شود.

تکوین تخمدان در عدم حضور ژن *SRY* و در حضور *WNT4* که ژن اصلی برای این روند تمایزی است، صورت می گیرد. *WNT4* باعث تنظیم افزایشی *DAXI* می شود که این مسئله نیز بیان *SOX9* را مهار می کند. بنابراین *WNT4* همراه با سایر ژن های پایین دست، **تکوین تخمدان** را همراه با (۱) **طناب های کورتیکال معمول**، (۲) **ناپدید شدن طناب های مدولاری (بیضه ای)** و (۳) **عدم تکامل تونیکا آلبوژینه آ** موجب می شوند (شکل ۲۱-۱۶). تکوین هر دو گناد (تخمدان و بیضه) وابسته به القای صورت گرفته از **سلول های زیای بدوی** است. این سلول ها در **هفته های ۴ تا ۶** از کیسه زرده به **ستغ های تناسلی مهاجرت** می کنند. وقتی سلول های زیای بدوی به گناد تمایز نیافته نرسند، گناد در حالت تمایز نیافته باقی می ماند و یا به وجود نمی آید.]

دستگاه مجرای تمایز نیافته و دستگاه تناسلی خارجی تحت اثر هورمون ها تکوین می یابند. در طی **مرحله تمایز نیافته**، دو

هم ادغام شده و تنه پنیس را می‌سازند. در همین حین، برآمدگی‌های تناسلی بزرگتر شده و برآمدگی‌های اسکروتال را می‌سازند. برآمدگی‌های اسکروتال پس از نزدیک شدن به هم در خط وسط، با هم ادغام می‌شوند. در جنس مؤنث، تکمه تناسلی، کلیتوریس و برآمدگی‌های پیشابراهی، لایبیا مینور (لب کوچک) و برآمدگی‌های تناسلی، لایبیا مایژور (لب بزرگ) را می‌سازند. توجه کنید که در جنس مؤنث، ادغام ساختارهای بدوی صورت نمی‌گیرد. همچنین باید در نظر داشت که ساختارهای مشابهی (analogous structures) در هر دو جنس مذکر و مؤنث وجود دارند: پنیس = کلیتوریس؛ اسکروتوم = لایبیا مایژور.

□ پرسش‌ها

۱. در طول تکوین دستگاه ادراری، سه دستگاه شکل می‌گیرد. این دستگاه‌ها کدام‌ها هستند و کدام بخش از هر یک از آنها در نوزاد باقی می‌ماند (البته اگر باقی بماند)؟
۲. یک نوزاد به ظاهر پسر، در زمان تولد فاقد بیضه در اسکروتوم است. بعداً مشخص می‌شود که هر دو بیضه در حفره شکم قرار دارند. اصطلاح اطلاق شونده به این حالت چیست؟ مبدأ جنین‌شناسی این نقص را توضیح دهید.
۳. گفته می‌شود که دستگاه تناسلی خارجی مؤنث و مذکر تشابهاتی با هم دارند. این شباهت‌ها کدام‌ها هستند و مبدأ جنین‌شناسی آنها کدام است؟
۴. خانم جوانی بعد از چند سال تلاش برای بارداری، به پزشک مراجعه می‌کند. معاینه وجود رحم دو شاخ را نشان داد. چنین ناهنجاری چگونه اتفاق می‌افتد؟

دستگاه مجرای (duct system) وجود دارد: مجرای مزونفریک و مجرای پارامزونفریک. تستوسترون تولید شده توسط سلول‌های لایدیگ در بیضه‌ها، تکوین مجاری مزونفریک به مجاری وایران، اپی‌دیدیم، مجرای دفران و مجرای انزالی را تحریک می‌کند، در حالی که ماده مهارکننده مولرین (MIS) [که هورمون ضد مولرین (AMH) نیز نامیده می‌شود] تولید شده توسط سلول‌های سرتولی در بیضه‌ها، باعث تحلیل رفتن مجاری پارامزونفریک می‌شود. دی‌هیدروتستوسترون تکوین دستگاه تناسلی خارجی (شامل پنیس و اسکروتوم) را تحریک می‌کند (شکل ۲۵-۱۶). استروژن‌ها (همراه با عدم حضور تستوسترون) تکوین دستگاه پارامزونفریک که لوله رحمی، رحم، گردن رحم و بخش فوقانی واژن را می‌سازد، تنظیم می‌کند. به دلیل عدم وجود تستوسترون برای تحریک تکوین مجاری مزونفریک، این ساختار از بین می‌رود. استروژن‌ها تمایز دستگاه تناسلی خارجی جنس مؤنث (شامل کلیتوریس، لایبیاها و بخش تحتانی واژن) را نیز تحریک می‌کنند (شکل ۲۵-۱۶). خطاهای تولید یا حساسیت به هورمون‌های بیضه‌ها منجر به غلبه ویژگی‌های زنانه تحت اثر استروژن‌های مادری و جفت می‌شود.

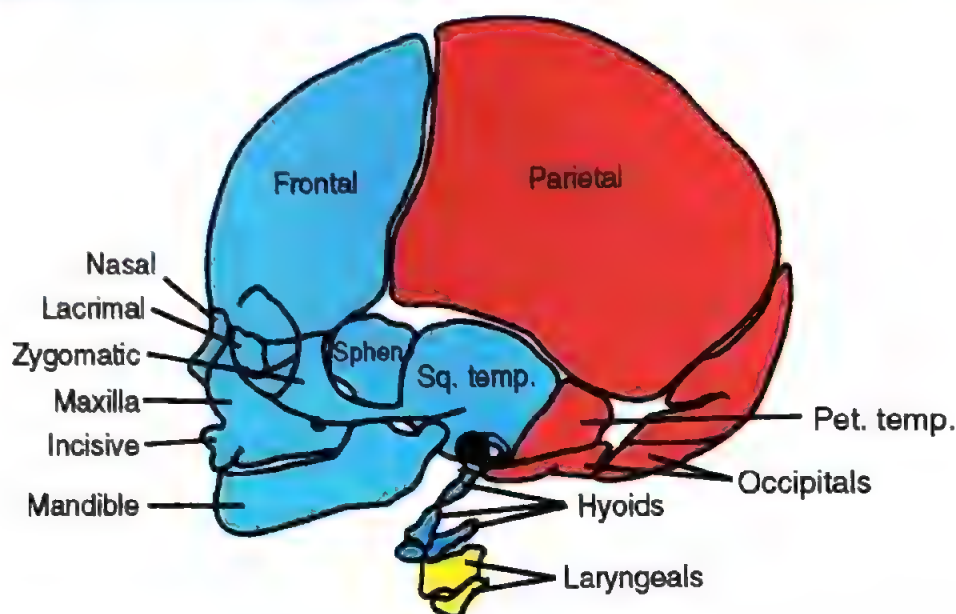
دستگاه تناسلی خارجی نیز تکوین خود را از یک مرحله تمایز نیافته شروع می‌کند. در ابتدا یک تکمه تناسلی، دو برآمدگی تناسلی و دو چین کلواکال در سطح بیرونی کف لگن تشکیل می‌شوند. وقتی دیواره اورورکتال (ادراری - راست روده‌ای) به سطح درونی کف لگن رسید و مجرای مقعدی را از سینوس ادراری - تناسلی ابتدایی (که مثانه را خواهد ساخت) جدا کرد، در این زمان چین‌های کلواکال، چین‌های پیشابراهی نامیده می‌شوند (شکل ۳۲-۱۶). در جنس مذکر، تکمه تناسلی رشد کرده و فالوس (phallus) نامیده می‌شود. فالوس با ادامه رشد خود، چین‌های پیشابراهی را با هم می‌کشد. این چین‌ها با



مزانسیم مورد نیاز جهت تشکیل ناحیه سر از مزودرم کنار محوری، مزودرم صفحه جانبی، ستیغ عصبی و نواحی ضخیم شده اکتودرم تحت عنوان پلاک‌های اکتودرمی تأمین می‌شوند. مزودرم کنار محوری (سومیت‌ها و سومیتومرها) بخش بزرگی از نواحی غشایی و غضروفی نوروکراتیوم (جمع‌مه) را شکل می‌دهند (شکل ۱-۱۷؛ فصل ۱۰ و شکل ۶-۱۰ را ببینید). همچنین تمام عضلات ارادی ناحیه سر و صورت (جدول ۱-۱۷ را ببینید)، درم و بافت همبند ناحیه پشتی سر و مننژهای قرار گرفته در سمت دمی مغز قدامی توسط مزودرم کنار محوری (سومیت‌ها و سومیتومرها) شکل می‌گیرند. مزودرم صفحه جانبی باعث ایجاد غضروف‌های حنجره‌ای (آریتنوتید و کریکوتید) و بافت همبند در این ناحیه می‌شود. سلول‌های ستیغ عصبی از اکتودرم عصبی (نورواکتودرم) مغز قدامی، مغز میانی و مغز خلفی منشأ گرفته و سپس با جهت شکمی به سمت قوس‌های حلقی و در جهت سری در اطراف مغز قدامی و جام بینایی به ناحیه صورت مهاجرت می‌کنند (شکل ۲-۱۷). در این نواحی، سلول‌های کل ویسروکراتیوم (صورت) و بخش‌هایی از نواحی غشایی و غضروفی نوروکراتیوم (جمع‌مه) را ایجاد می‌کنند (شکل ۱-۱۷؛ فصل ۱۰ و شکل ۶-۱۰ را نیز ببینید). این سلول‌ها همچنین کل بافت‌های دیگر در این نواحی (شامل غضروف، استخوان، عاج، تاندون، درم، نرم‌شامه، عنکبوتیه، نورون‌های حسی و بافت همبند غده‌ای) را می‌سازند. سلول‌های پلاک‌های اکتودرمی (ectodermal placodes) یا پلاک‌های اپی‌فارنژیال (epipharyngeal placodes)، همراه با سلول‌های ستیغ عصبی، نورون‌های گانگلیون‌های حسی اعصاب مغزی ۵، ۷، ۹ و ۱۰ را می‌سازند (شکل ۲-۱۷). بارزترین خصوصیت در تکوین سر و گردن ظهور قوس‌های

حلقی (pharyngeal arches) [به این قوس‌ها در گذشته قوس‌های برانشیال (branchial arches) گفته می‌شد، زیرا تا حدی شبیه آبشش (gills or branshia) ماهی‌ها هستند] است. این قوس‌ها در هفته ۴ و ۵ تکوین ظاهر می‌شوند و یک نمای خارجی ویژه به رویان می‌بخشند (جدول ۱-۱۷ و شکل ۳-۱۷). در آغاز، این قوس‌ها شامل نوارهای باریکی از بافت مزانشیمی هستند که به وسیله شکاف‌های عمیقی به نام شکاف‌های حلقی (pharyngeal clefts) از یکدیگر جدا شده‌اند (شکل‌های ۳-۱۷ و ۶-۱۷). همزمان با تکوین قوس‌ها و شکاف‌ها، تعدادی فرورفتگی به نام بن‌بست‌های حلقی (pyaryngeal pouches) بر روی جدار طرفی حلق (سری‌ترین بخش پیشین روده) ظاهر می‌گردد (شکل‌های ۴-۱۷ و ۳-۱۷). بن‌بست‌های حلقی به درون مزانشیم نفوذ می‌کنند اما ارتباط بازی با شکاف‌های خارجی برقرار نمی‌کنند (شکل ۳-۱۷). اگرچه تکوین قوس‌ها، شکاف‌ها و بن‌بست‌های حلقی شبیه پیدایش آبشش در ماهی‌ها و دوزیستان است اما در رویان انسان آبشش‌های حقیقی هرگز تشکیل نمی‌شوند. بنابراین در رویان انسان اطلاق واژه حلقی به این بن‌بست‌ها، قوس‌ها و شکاف‌ها منطقی‌تر به نظر می‌رسد.

قوس‌های حلقی نه تنها باعث تشکیل گردن می‌شوند بلکه نقش مهمی هم در شکل‌دهی صورت بر عهده دارند. در انتهای هفته چهارم، قسمت مرکزی صورت به وسیله استومودئوم (stomodeum) که اطراف آن به وسیله نخستین جفت از قوس‌های حلقی احاطه شده است، شکل می‌گیرد (شکل ۵-۱۷). هنگامی که سن رویان به ۴۲ روز رسید، ۵ برجستگی مزانشیمی قابل رؤیت هستند: برجستگی‌های مندیبولار (mandibular prominences) (اولین قوس حلقی) در

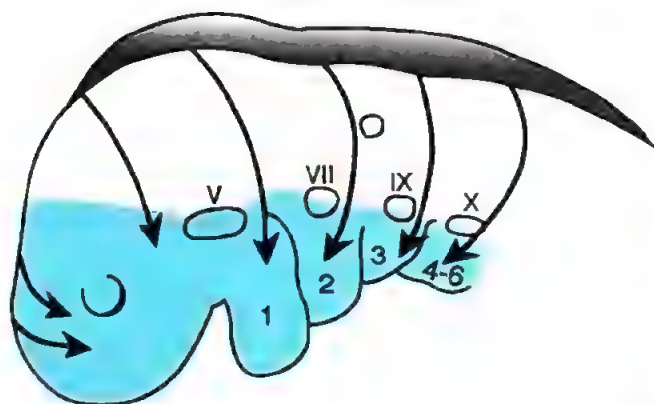


شکل ۱۷-۱. ساختارهای اسکلتی سر و صورت. مزانشیم تشکیل دهنده این ساختارها از ستیغ عصبی (آبی)، مزودرم صفحه جانبی (زرد) و مزودرم کنار محوری (سومیت‌ها و سومیتومرها) (قرمز) منشأ می‌گیرد.

برجستگی‌های بینی (nasal prominences) تکمیل می‌گردد (شکل ۱۷-۵). در همه موارد، تمایز ساختمان‌های تشکیل شده از قوس‌ها، بن‌بست‌ها و شکاف‌ها و برجستگی‌ها به برهم‌کنش‌های اپی-تلیوم و مزانشیم (epithelial-mesenchymal interactions) مربوط است.

■ قوس‌های حلقی

هر قوس حلقی دارای یک مرکز از جنس مزانشیم است که در خارج به وسیله پوشش اکتودرم سطحی و در داخل به وسیله پوشش اپی-تلیومی با منشأ اندودرمی پوشیده شده است (شکل ۱۷-۶). مرکز قوس‌های حلقی علاوه بر مزانشیم با منشأ مزودرم کنار محوری و مزودرم صفحه جانبی، تعداد قابل توجهی از سلول‌های ستیغ عصبی را نیز دریافت می‌کنند. این سلول‌های ستیغ عصبی که به قوس‌ها مهاجرت می‌کنند، مسئول تشکیل اجزای اسکلتی صورت هستند. مزودرم اصلی قوس‌ها به ساختارهای عضلانی صورت و گردن تبدیل می‌شود. بنابراین هر قوس حلقی با اجزای عضلانی مربوط به خود مشخص می‌گردد. هر جزء عضلانی قوس‌ها، عصب مغزی (cranial nerve) مربوط به خود را نیز دارد و هر وقت سلول‌های عضلانی مهاجرت بکنند، جزء عصبی خود را نیز حمل می‌کنند

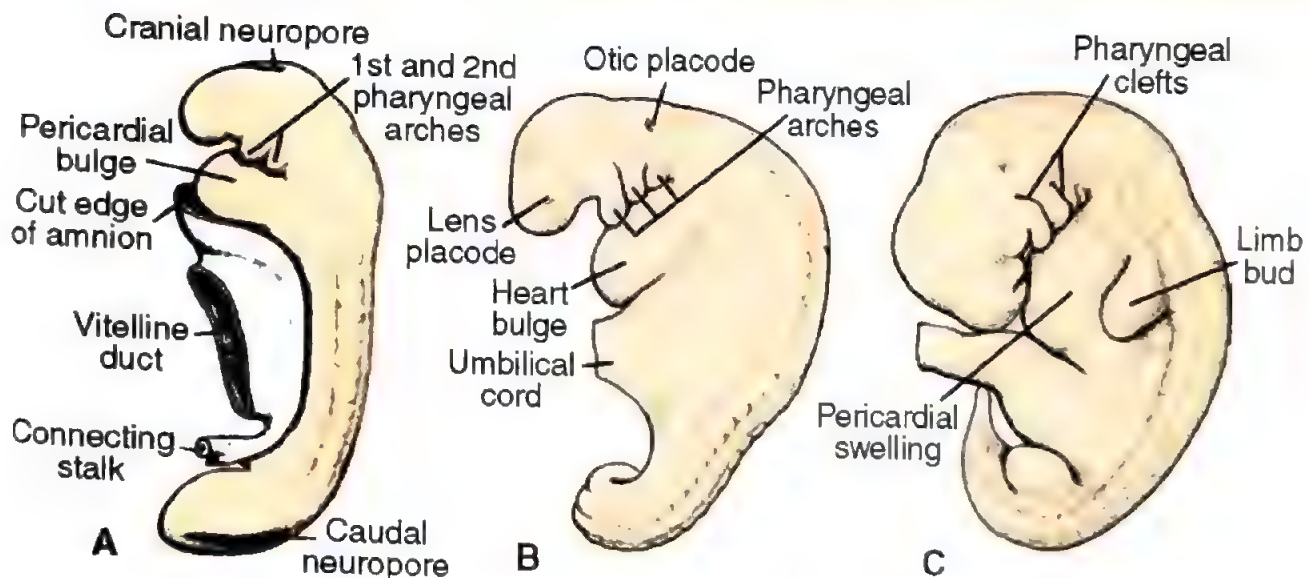


شکل ۱۷-۲. مسیرهای مهاجرت سلول‌های ستیغ عصبی از نواحی مغز قدامی، مغز میانی و مغز خلفی به محل نهایی خود (نواحی آبی رنگ) در قوس‌های حلقی و صورت. نواحی ضخیم شده اکتودرمی (پلاکودهای اپی-فانتزیال) که در آنجا سلول‌های ستیغ عصبی در تشکیل گانگلیون‌های حسی مغزی ۵ (V)، ۷ (VII)، ۹ (IX) و ۱۰ (X) کمک می‌کنند، نشان داده شده است.

قسمت دمی استومودئوم (دهان اولیه) قرار دارد؛ برجستگی‌های ماگزیلاری (maxillary prominences) (بخش پشتی اولین قوس حلقی) در سمت خارج استومودئوم است؛ و برجستگی فرونتونازال (frontonasal prominence)، یک برجستگی گرد در بالای استومودئوم. تکوین صورت بعداً با تشکیل

جدول ۱۷-۱ مشتقات قوس‌های حلقی و عصب‌دهی آنها

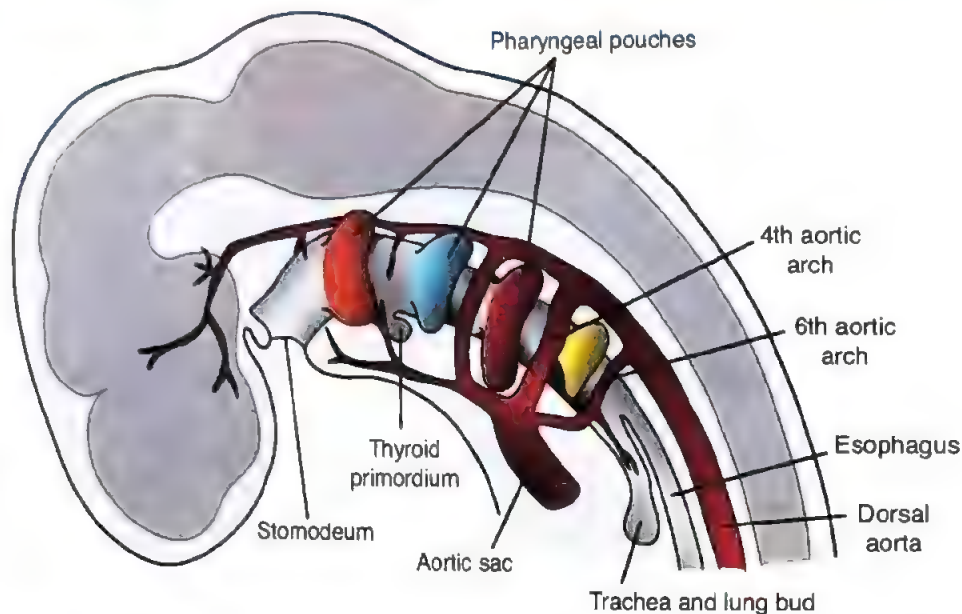
قوس حلقی	عصب	عضلات	اسکلت
۱. مندیبولار (زواید ماگزیلاری و مندیبولار)	۷. تری ژمینال (سه‌قلو): شاخه‌های ماگزیلاری و مندیبولار	عضلات جونده (تمپورال، ماستر، تریگوئیدهای داخلی و خارجی) میلوئیوئید، بطن قدامی دی‌گاستریک (دوبطنی)، کشنده کامی (تنسور پالاتین)، کشنده صماخی (تنسور تیمپانی)	استخوان‌های پره‌ماگزیل، ماگزیل و زیگوماتیک، بخشی از استخوان تمپورال، غضروف مکل، مندیبل، چکشی، سندانی، رباط قدامی چکشی، رباط اسفنو مندیبولار
۲. لامی (هیوئید)	VII. فاسیال (صورتی)	عضلات حالت دهنده صورت (بوکسیناتور، اوریکولاریس، فرونطاليس، پلاتيسما، حلقوی دور چشمی، حلقوی دور دهانی)، بطن خلفی دیگاستریک، استیلوهیوئید، رکابی	رکابی، زائیده استیلوئید، رباط استیلوهیوئید، شاخ کوچک و بخش فوقانی تنه استخوان هیوئید
۳. IX. گلسوفارنژیال (زبانی - حلقی)		استیلوفارنژیوس	شاخ بزرگ و بخش تحتانی تنه استخوان هیوئید
۴-۶	X. واگ ■ شاخه حنجره‌ای فوقانی (عصب قوس چهارم) ■ شاخه حنجره‌ای راجعه (عصب قوس ششم)	کریکوتیروئید، بالابرنده کام (لواتور پالاتین)، تنگ‌کننده‌های حلق، عضلات داخلی حنجره	غضروف‌های حنجره‌ای (تیروئید، کریکوتیوئید، آریتنوئید، شاخی، میخی شکل)



شکل ۱۷-۳ تکوین قوس‌های حلقی. ۱. روز ۲۵. B. روز ۲۸. C. هفته پنجم.

۱۷-۶ (مشتقات قوس‌های حلقی و عصب‌دهی آنها در جدول ۱۷-۱ خلاصه شده است).

(شکل‌های ۱۷-۶ و ۱۷-۷). علاوه بر این، هر قوس جزء شریانی مربوط به خود را دارا می‌باشد (شکل‌های ۱۷-۴ و ۱۷-۵).



شکل ۱۷-۴. بن‌بست‌های حلقی که به صورت بیرون‌زدگی‌هایی از طرفین پیشین روده خارج شده‌اند، پیش‌سازهای غده تیروئید و قوس‌های انورت نشان داده شده‌اند.

قوس اول حلقی به وسیله شاخه مندیبولار عصب سه‌قلو (تری‌ژمینال) انجام می‌گیرد (شکل ۱۷-۷). از آنجائی که مزانشیم قوس اول حلقی در تشکیل درم صورت شرکت می‌کند، عصب‌دهی حسی پوست صورت توسط شاخه‌های افتالمیک، ماگزیلاری و مندیبولار عصب تری‌ژمینال (سه‌قلو) تأمین می‌گردد.

عضلات منشأ گرفته از هر قوس حلقی، همیشه به ساختارهای استخوانی و غضروفی منشأ گرفته از همان قوس متصل نیستند و گاهی اوقات ممکن است به بخش‌های اطراف مهاجرت کنند. اما با این حال، پیگیری رد پای آنها و یافتن منشأ اصلی آنها با توجه به عصب‌دهی آنها، آسان و امکان‌پذیر است، زیرا اعصاب آنها از قوس منشأ گرفته می‌آیند.

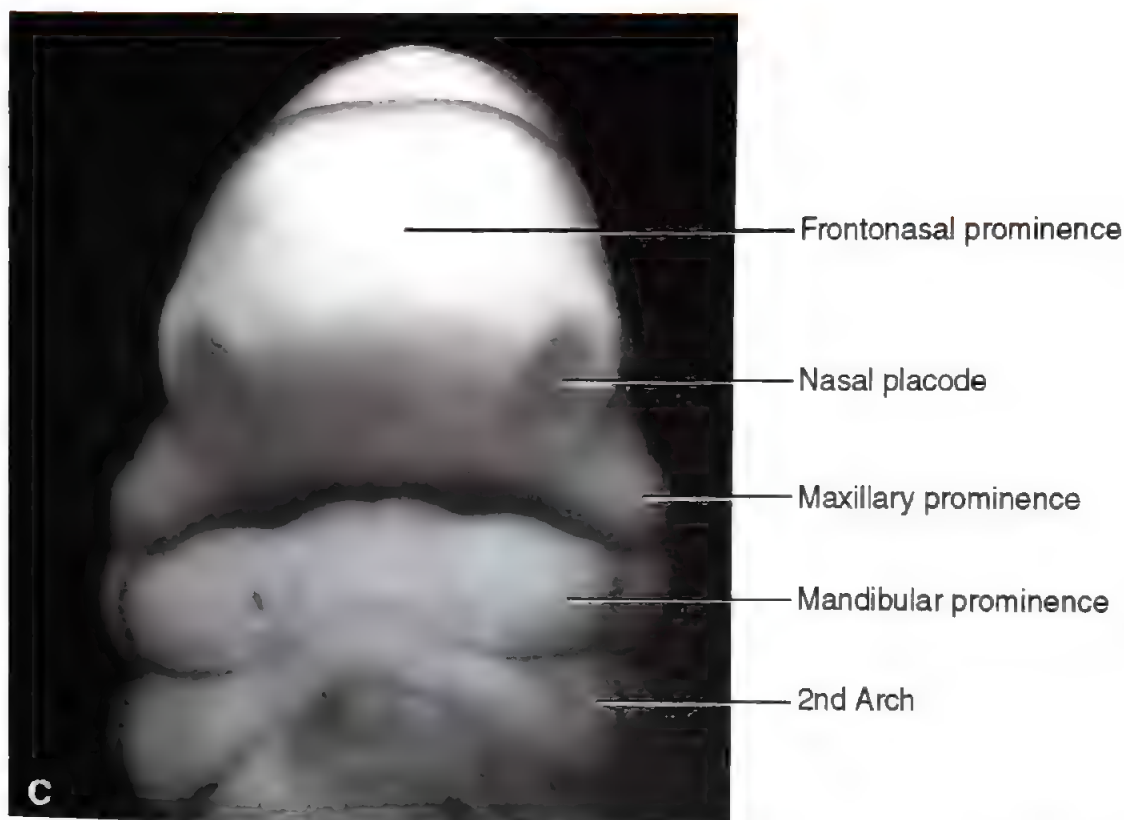
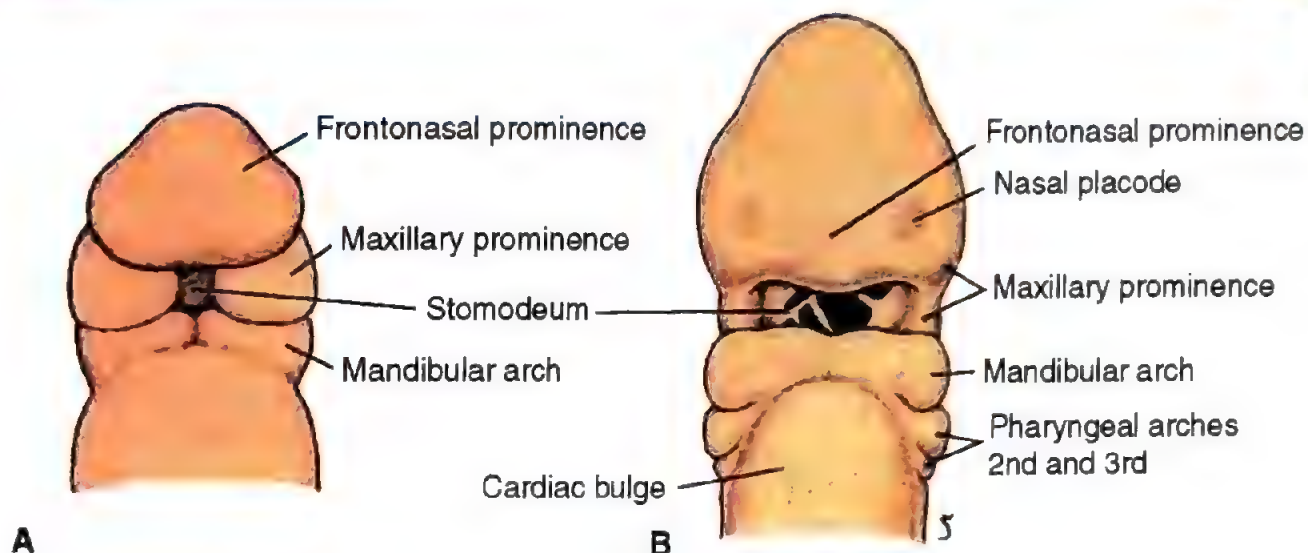
قوس حلقی دوم

غضروف قوس دوم یا قوس هیوئید (hyoid arch) [غضروف رایچرت (Reichert's cartilage)] (شکل ۱۷-۸B)، استخوان رکابی، زائده استیلوئید استخوان تمپورال، رباط استیلوئید و در بخش شکمی شاخ کوچک و بخش فوقانی تنه استخوان لامی (هیوئید) را به وجود می‌آورد (شکل ۱۷-۹). همچنین مزانشیم این قوس بخش عمده گوش خارجی را می‌سازد (فصل ۱۹ را ببینید). عضلات منشأ گرفته از قوس هیوئید شامل استاپدیوس (رکابی)،

اولین قوس حلقی

اولین قوس حلقی شامل یک بخش پشتی به نام زائده ماگزیلاری که پایین‌تر از جایگاه چشم‌ها به سمت جلو کشیده می‌شود و همچنین یک بخش شکمی به نام زائده مندیبولار [حاوی غضروف مکمل (Meckel's cartilage)] است (شکل‌های ۱۷-۵ و ۱۷-۸A). در طی ادامه تکوین، غضروف مکمل به جز دو بخش کوچک در انتهای پشتی خود که استخوان سندان (incus) و چکشی (malleus) را به وجود می‌آورند، ناپدید می‌شود (شکل‌های ۱۷-۸B و ۱۷-۹). مزانشیم زائده ماگزیلاری با روند استخوان‌سازی غشایی، استخوان‌های پره‌ماگزیل، ماگزیل، زایگوما (گونه) و بخشی از استخوان تمپورال (گیجگاهی) را تشکیل می‌دهد (شکل ۱۷-۸B). مندیپیل (فک تحتانی) هم در طی روند استخوان‌سازی غشایی از بافت مزانشیمی اطراف غضروف مکمل به وجود می‌آید. همچنین قوس اول در تشکیل استخوانچه‌های گوش میانی، بخشی از گوش خارجی و مجرای شنوایی خارجی نیز نقش دارد (فصل ۱۹ را ببینید).

ساختمان عضلانی منشأ گرفته از قوس حلقی اول شامل عضلات جونده (تمپورالیس، ماستر و تریگوئیدهای داخلی و خارجی)، بطن قدامی دیگاستریک (دوبطنی)، میلوئید، عضله کشنده پرده صماخ (تنسور تیمپانی) و عضله کشنده کام (تنسور پالاتین) است. عصب‌رسانی عضلات مشتق از

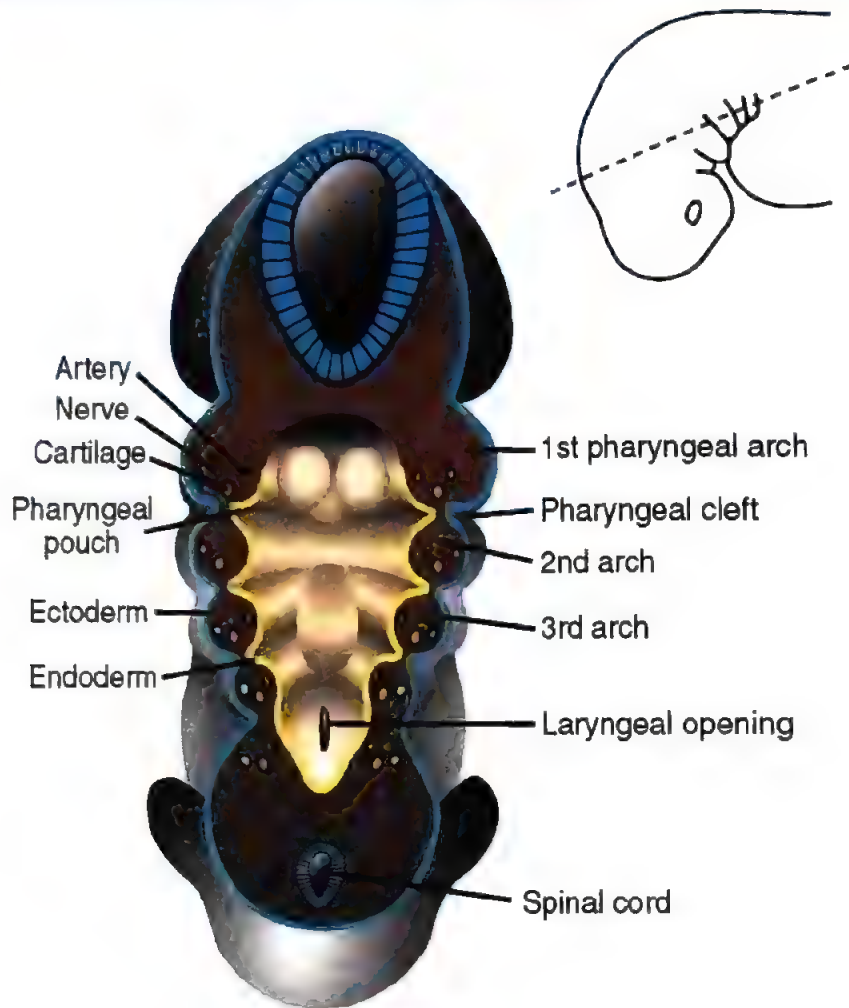


شکل ۵. ۱۷. ۱. نمای فرونتال از یک رویان ۲۴ روزه. استومودئوم به طور موقت توسط غشای حلقی - دهانی بسته شده و به وسیله ۵ برجستگی مزانشیمی احاطه شده است. B. نمای فرونتال از یک رویان تقریباً ۳۰ روزه که در آن غشای حلقی - دهانی پاره شده و پلاک‌های بینی بر روی برجستگی پیشانی - بینی تشکیل شده‌اند. C. تصویر میکروسکوپی از یک جنین در مرحله مشابه (روز ۲۸) با شکل B.

قوس حلقی سوم

غضروف قوس حلقی سوم، بخش تحتانی تنه و شاخ بزرگ استخوان هیوئید را می‌سازد (شکل ۹-۱۷). ساختمان عضلانی قوس حلقی سوم محدود به عضله استیلوفارنژیوس است. این عضله به وسیله عصب گلو سوفارنژیوس (زبانی - حلقی)

استیلوهیوئید، بطن خلفی عضله دیگاستریک، اوریکولار (لاله گوشی) و عضلات حالت دهنده صورت هستند. عصب صورتی (facial nerve) که عصب قوس دوم حلقی است، تمام این عضلات را عصب‌دهی می‌کند.



شکل ۱۷-۶ این تصویر مقطع بریده شده قوس‌های حلقی را نشان می‌دهد. هر قوس از یک مرکز مزانشیمی که از مزودرم و سلول‌های ستیغ عصبی منشأ گرفته‌اند، تشکیل شده است. قوس‌ها در داخل به وسیله اندودرم و در خارج به وسیله اکتودرم پوشیده شده‌اند. همچنین هر قوس شامل یک شریان (یکی از قوس‌های آنورتی) و یک عصب مغزی است که مناطق خاص عضلانی و اسکلتی سر و گردن را عصب می‌دهد. در فاصله بین قوس‌ها، در نمای داخلی بن‌بست‌ها و در نمای خارجی شکاف‌ها وجود دارند.

راجع به (recurrent laryngeal branch) عصب واگ
[عصب قوس ششم] عصب‌دهی می‌شوند.

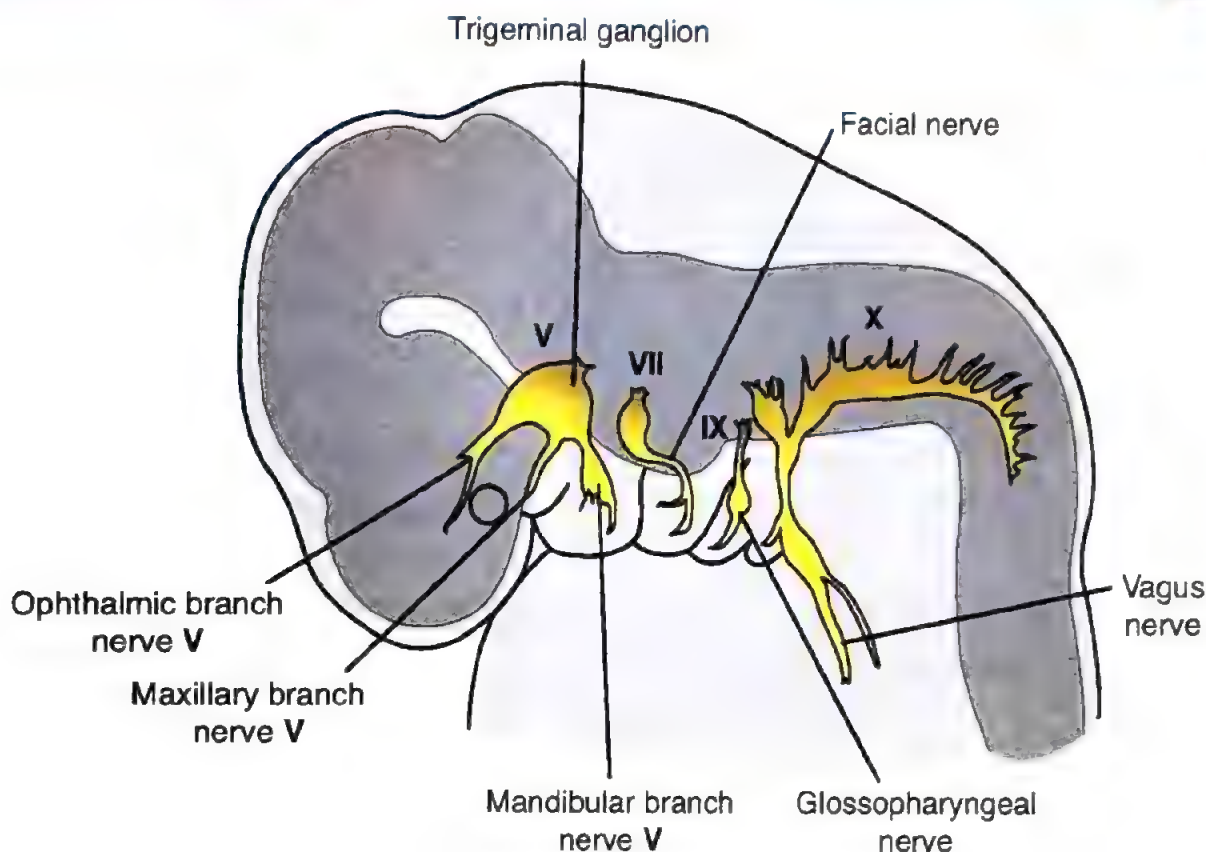
[عصب قوس سوم حلقی] عصب‌دهی می‌گردد (شکل ۱۷-۷).

قوس‌های حلقی چهارم و ششم

اجزای غضروفی قوس‌های چهارم و ششم حلقی به یکدیگر می‌پیوندند و غضروف‌های تیروئید، کریکوتیوئید، آریتنوئید، شاخی (corniculate) و میخی شکل (cuneiform) حنجره را می‌سازند (شکل ۱۷-۹). عضلات قوس چهارم (کریکوتیروئید، بالا کشنده کام و تنگ کننده‌های حلق) از شاخه حنجره‌ای فوقانی (superior laryngeal branch) عصب واگ که عصب قوس چهارم است، عصب دریافت می‌کنند. عضلات داخلی حنجره هم توسط شاخه حنجره‌ای

■ بن‌بست‌های حلقی

رویای انسان ۴ جفت بن‌بست حلقی دارد. بن‌بست پنجم به صورت تکامل نیافته است (شکل‌های ۱۷-۶ و ۱۷-۱۰). به علت این که آستر اپی‌تلیومی اندودرمی بن‌بست‌های حلقی به تعدادی از ارگان‌های مهم تبدیل می‌گردند، سرنوشت هر بن‌بست حلقی جداگانه بررسی می‌گردد. مشتقات بن‌بست‌های حلقی در جدول ۱۷-۲ به طور خلاصه ارائه شده است.



شکل ۷-۱۷. هر قوس حلقی توسط عصب مغزی مخصوص خود عصب دهی می شود. عصب سه قلو که اولین قوس را عصب دهی می کند سه شاخه افتالمیک، ماگزیلاری و مندیولار دارد. قوس دوم از عصب صورتی (فاسیال) عصب دهی می گردد و عصب زبانی - حلقی (گلو سوفارنژیال) مربوط به قوس سوم است. عضلات قوس چهارم توسط شاخه حنجره ای فوقانی واگ و عضلات قوس ششم توسط عصب حنجره ای راجعه عصب واگ، عصب دهی می شود.

بن بست حلقی اول

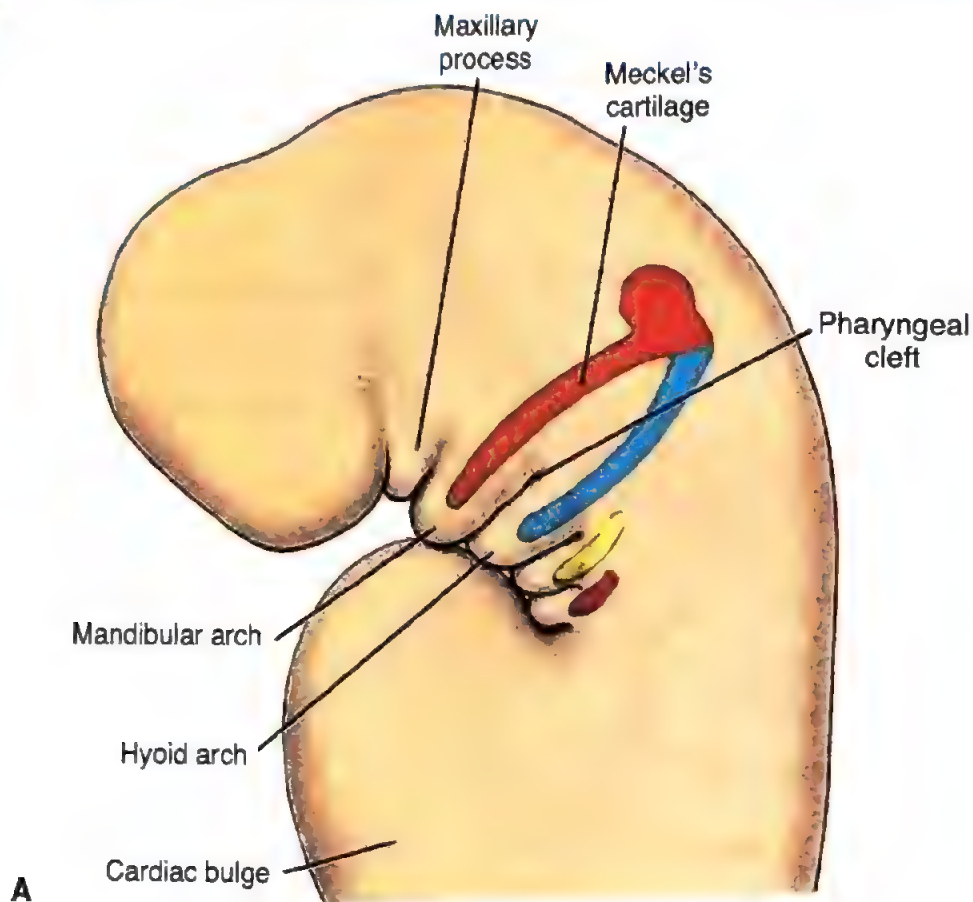
بن بست حلقی اول یک زائده ساقه مانند به نام بن بست لوله ای - صماخی (tubotympanic recess) ایجاد می کند که با اپی تلیوم آستر کننده شکاف حلقی اول در تماس است (شکل ۱۰-۱۷). بخش دیستال این دیورتیکولوم عریض شده و به شکل یک ساختمان کیسه ای شکل در می آید که حفره گوش میانی (middle ear cavity) یا حفره صماخی ابتدایی (primitive tympanic cavity) را می سازد. بخش پروگزیمال لوله همچنان باریک باقی مانده و لوله شنوایی (استاش) (auditory [eustachian] tube) را ایجاد می کند. پوشش حفره صماخی بعداً به تشکیل پرده صماخ (tympanic membrane) یا پرده گوش (eardrum) کمک می کند (فصل ۱۹ را ببینید).

بن بست حلقی دوم

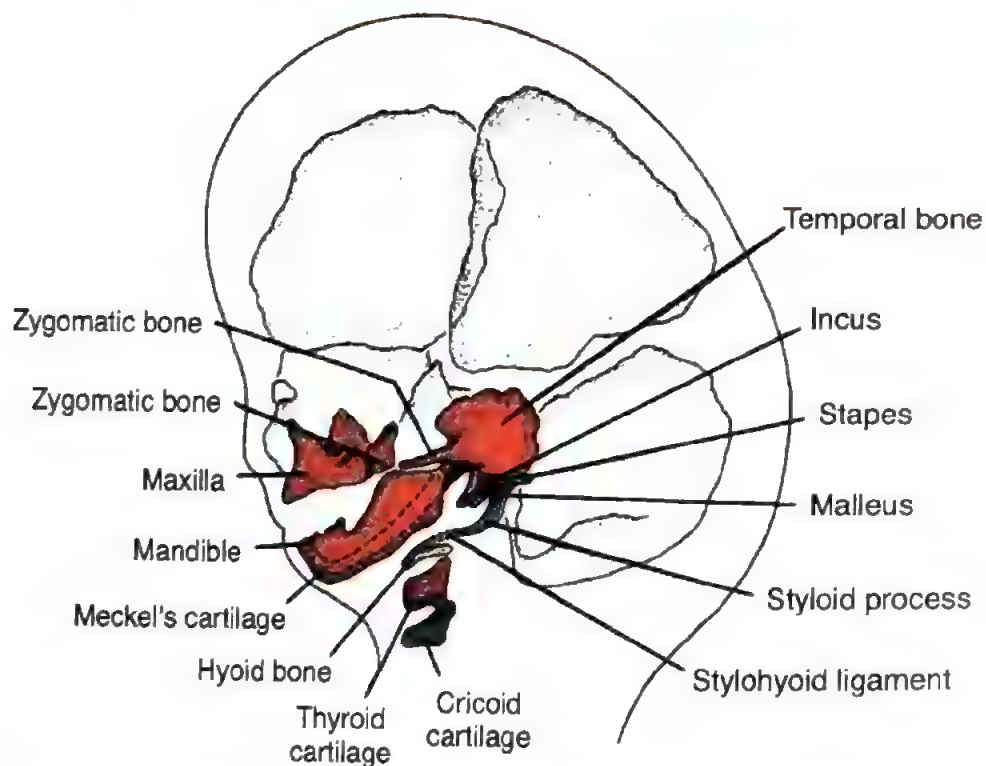
آستر اپی تلیومی بن بست حلقی دوم تکثیر یافته و جوانه هایی را تشکیل می دهد که به مزانشیم اطراف نفوذ می کنند. این جوانه ها توسط بافت مزودرمی مورد حمله قرار گرفته و پوشیده می شوند تا پیش سازهای لوزه های کامی (palatine tonsils) ایجاد گردند (شکل ۱۰-۱۷). در طی ماه های سوم و پنجم، بافت لنفاوی به داخل لوزه ها ارتشاح می یابند. بخشی از این بن بست باقی می ماند و در بزرگسالان حفره لوزه ای (tonsillar fossa) را می سازد.

بن بست حلقی سوم

بن بست های حلقی سوم و چهارم در انتهای دیستال خود دارای یک بال شکمی و یک بال پشتی هستند (شکل ۱۰-۱۷). در هفته پنجم، اپی تلیوم ناحیه پشتی بن بست سوم به غده

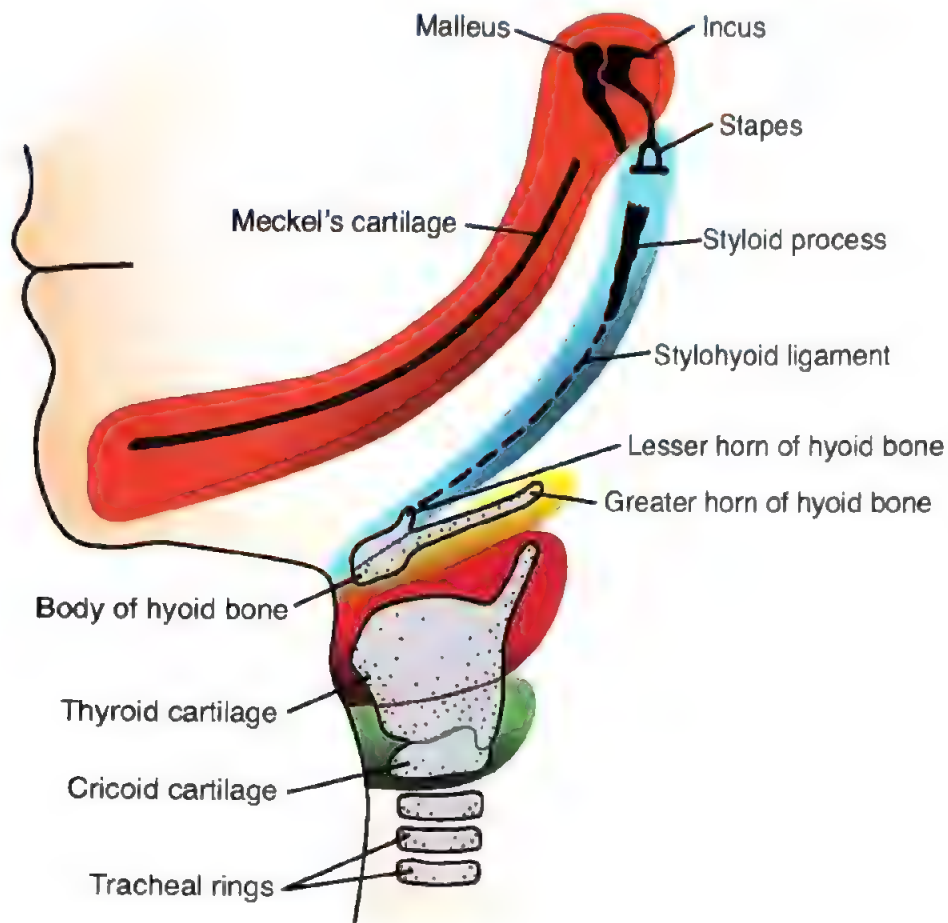


A

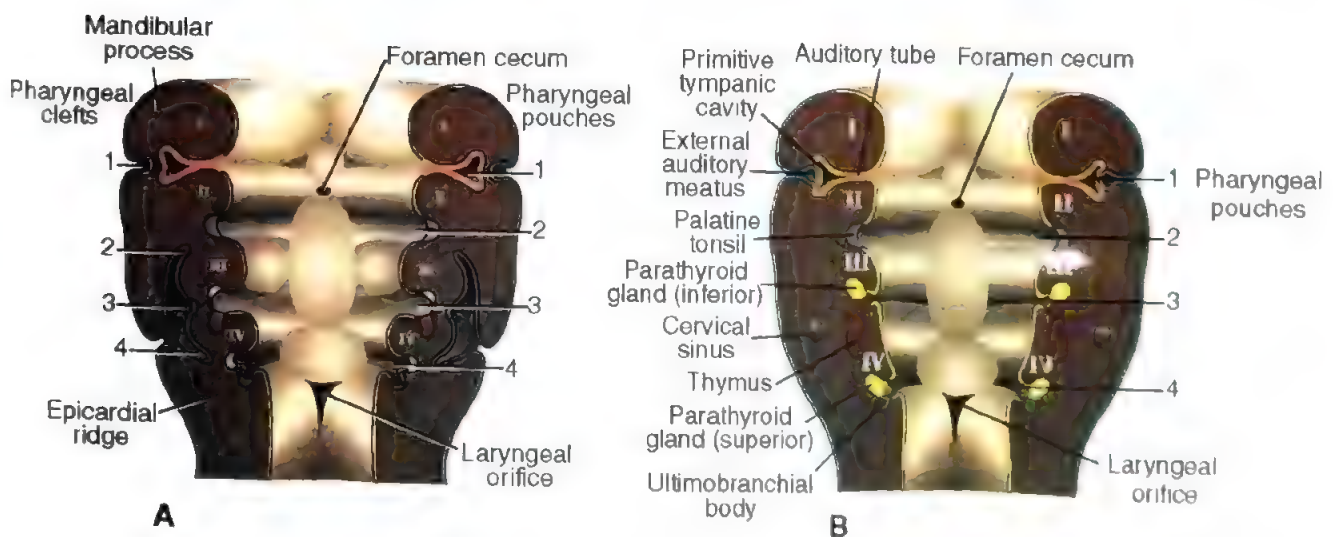


B

شکل ۸-۱۷. نمای طرفی از ناحیه سر و گردن که نشان‌دهنده نقش غضروف‌های قوس‌های حلقی در تشکیل استخوان‌های صورت و گردن است. ۱. اجزای مختلف قوس‌های حلقی در مراحل بعدی تکوین. بعضی از این اجزاء استخوانی شده و بعضی دیگر از بین می‌روند و یا به رباط تبدیل می‌گردند. زائده ماگزیلاری و غضروف مکل به ترتیب توسط استخوان‌های فک بالا (ماگزیلا) و فک پایین (مندیبیل) جایگزین می‌شوند نحوه تکوین این استخوان‌ها به روش استخوان‌سازی غشایی است.



شکل ۱۷۹ ساختارهای نهایی که به وسیله بخش‌های غضروفی قوس‌های حلقی مختلف ساخته می‌شوند.



شکل ۱۸۱. نکوبین شکاف‌ها و بن‌بست‌های حلقی. قوس حلقی دوم بر روی قوس‌های سوم و چهارم رشد کرده و کل شکاف‌های دوم، سوم و چهارم را می‌پوشاند. نخاع اول، رمایی که قوس دوم بخش عمده گوش خارجی را می‌سازد، مسدود می‌شود. رشد رو به پایین قوس دوم، قوس‌های سوم و چهارم را پوشانده و شکاف‌های حلقی دوم، سوم و چهارم را دفن می‌کند. B. بقایای شکاف‌های حلقی دوم، سوم و چهارم، سینوس گردنی را شکل می‌دهد که به طور معمول مسدود می‌گردد. به ساختارهایی که توسط بن‌بست‌های حلقی مختلف ساخته می‌شود، توجه کنید.

پایین، متصل می‌شود (شکل ۱۱-۱۷). ناحیه شکمی بن‌بست چهارم به جسم اولتیموبرونشیل (ultramobronchial body) تبدیل می‌گردد که بعداً به غده تیروئید می‌پیوندد سلول‌های جسم اولتیموبرونشیل به سلول‌های پارافولیکولار (parafollicular cells) [سلول‌های C (C cells)] در غده تیروئید تبدیل می‌شوند. این سلول‌ها ترشح کلسی‌تونین (calcitonin) را که هورمون تنظیم‌کننده کلسیم خون است، بر عهده دارند (جدول ۲-۱۷).

■ شکاف‌های حلقی

یک رویان ۵ هفته‌ای دارای ۴ شکاف حلقی است (شکل ۶-۱۷). در گذشته تصور بر این بود که شکاف حلقی اول در تشکیل مجرای شنوایی خارجی (external auditory meatus: EAM) گوش خارجی شرکت دارد ولی این مطلب هنوز تأیید نشده است. در عوض گفته می‌شود که EAM از اینواژیناسیون اکتودرم سطحی قوس اول حلقی به وجود می‌آید. رشد بیش از حد قوس دوم (که بخش عمده گوش خارجی را می‌سازد) باعث ناپدیدشدن شکاف حلقی اول می‌شود (شکل ۱۰-۱۷؛ فصل ۱۹ را ببینید).

تکثیر فعال بافت مزانشیمی قوس دوم باعث رشد این قوس بر روی قوس‌های سوم و چهارم می‌گردد. این قوس در نهایت با ستیغ اپی‌کاردی (epicardial ridge) در بخش تحتانی گردن ادغام می‌گردد (شکل ۱۰-۱۷). بنابراین شکاف‌های دوم، سوم و چهارم ارتباط خود را با خارج از دست می‌دهند (شکل B ۱۰-۱۷). شکاف‌ها یک حفره پوشیده شده از اپی‌تلیوم مشتق از اکتودرم به نام سینوس گردنی (cervical sinus) تشکیل می‌دهد در مراحل بعدی تکوین، این سینوس از بین می‌رود.

■ تنظیم مولکولی تکوین صورت

سلول‌های ستیغ عصبی از سلول‌های نوروایی تلیال در محاورت اکتودرم سطحی در کل امتداد لبه‌های چین‌های عصبی به وجود می‌آیند. پیام‌رسانی BMP نقش مهمی در ایجاد این لبه‌ها دارد و بیان *WNT1* را برای تبدیل سلول‌های ستیغ عصبی آینده از حالت اپی‌تلیومی به مزانشیمی و آغاز مهاجرت آنها به مرزبیه اطراف تنظیم می‌کند (فصل ۶ را ببینید). سلول‌های ستیغ در معر خلفی با یک الگوی خاص از قطعاتی به نام روسومر

جدول ۲-۱۷ مشتقات بن‌بست‌های حلقی

بن‌بست حلقی	مشتقات
۱	حفره صماخی (گوش میانی) لوله شنوایی (استاش)
۲	لوزه‌های کامی حفره لوزه‌ای
۳	غده پاراتیروئید تحتانی تیموس
۴	غده پاراتیروئید فوقانی جسم اولتیموبرونشیل (سلول‌های پارافولیکولار [C] غده تیروئید)

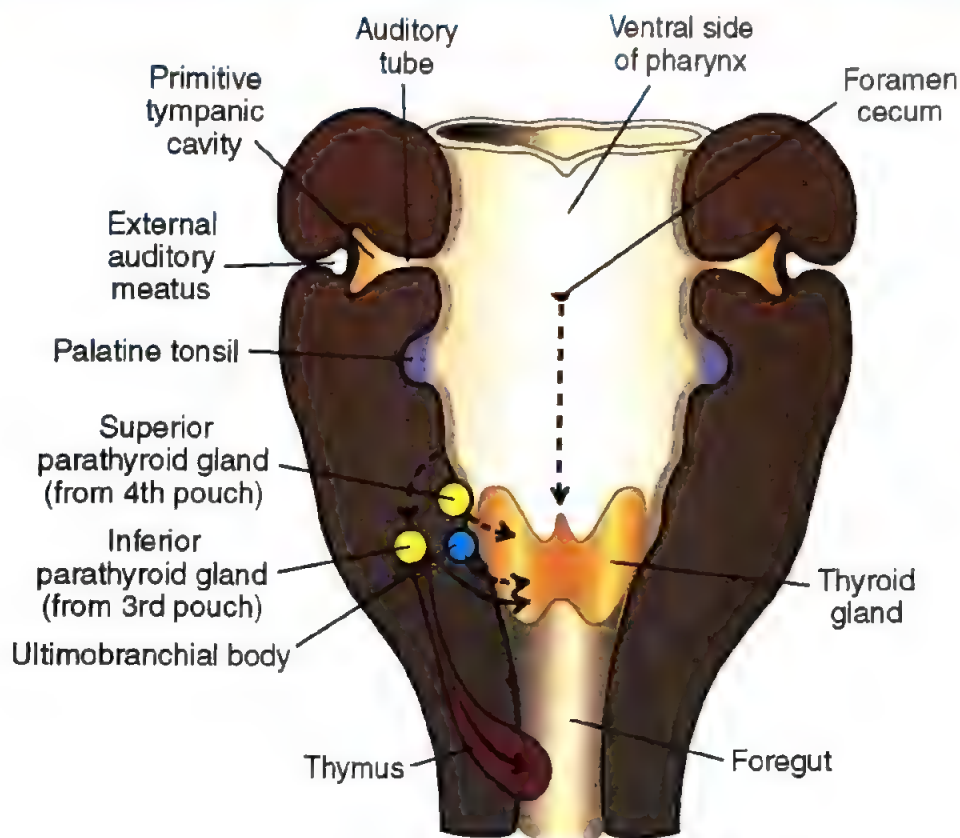
پاراتیروئید تحتانی (inferior parathyroid gland) تمایز می‌یابد، در حالی که ناحیه شکمی تیموس (thymus) را می‌سازد (شکل ۱۰-۱۷). پیش‌سازهای هر دو غده، اتصال خود را به دیواره حلق از دست می‌دهند. سپس تیموس در جهت دمی و داخلی مهاجرت می‌کند و غده پاراتیروئید تحتانی را با خود می‌کشد (شکل ۱۱-۱۷). هر چند که بخش اصلی تیموس به سرعت به محل نهایی خود در قدام قفسه سینه مهاجرت می‌کند و در آنجا با قرینه خود که از طرف مقابل می‌آید، ادغام می‌گردد، اما گاهی اوقات بخش دمی آن در غده تیروئید و یا به صورت آشیانه تیموسی جداگانه (isolated thymic nests) باقی می‌مانند.

رشد و تکوین تیموس تا زمان بلوغ ادامه دارد. در خردسالان، تیموس فضای قابل توجهی را در قفسه سینه اشغال کرده و در پشت استرنوم (جناغ) و جلوی پریکارد و عروق بزرگ قرار می‌گیرد. در افراد بزرگسال، به علت آتروفی و جایگزینی با بافت چربی، تشخیص و شناسایی تیموس کار آسانی نیست.

بافت پاراتیروئیدی بن‌بست سوم در نهایت به سطح پشتی تیروئید تکیه کرده و غدد پاراتیروئید تحتانی را می‌سازد (شکل ۱۱-۱۷).

بن‌بست حلقی چهارم

اپی‌تلیوم ناحیه پشتی بن‌بست چهارم غدد پاراتیروئید فوقانی را تشکیل می‌دهد. هنگامی که غده پاراتیروئید اتصال خود را با جدار حلق از دست می‌دهد، تحت عنوان غده پاراتیروئید فوقانی به سطح پشتی غده تیروئید در حالت مهاجرت به سمت

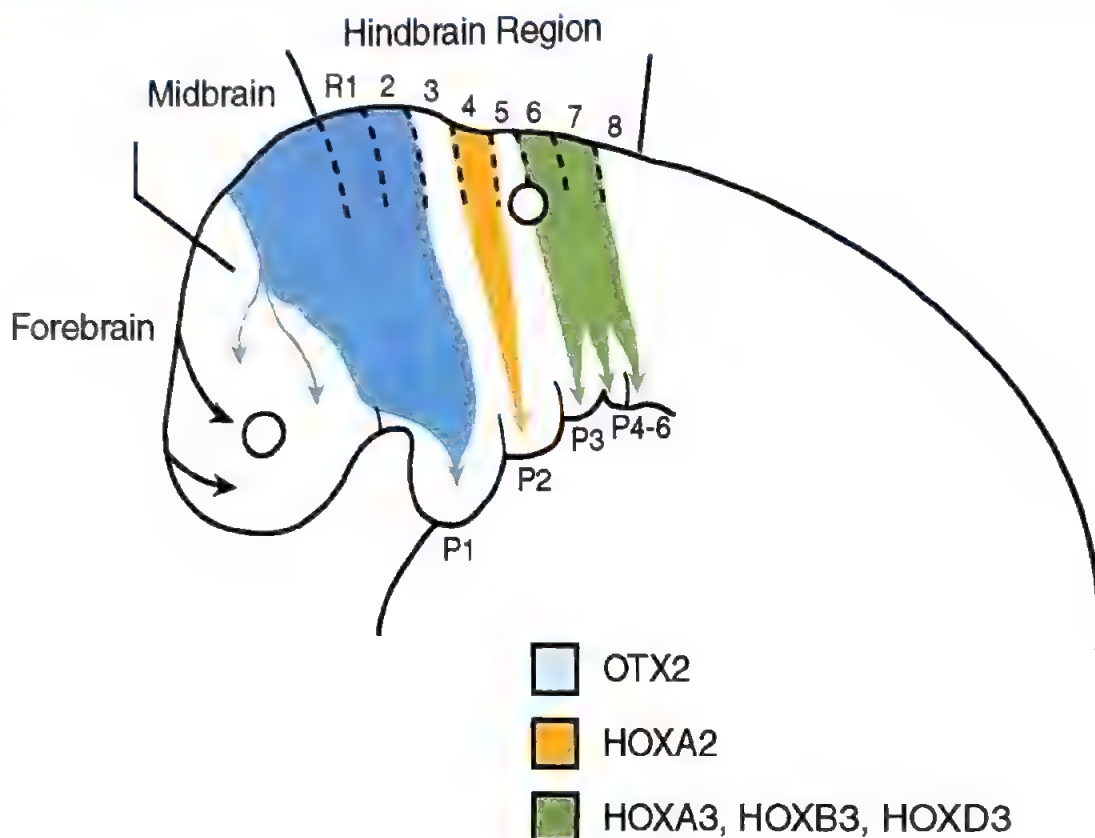


شکل ۱۱-۱۷. مهاجرت تیموس، غدد پاراتیروئید و جسم اولتیموبرونشیال. غده تیروئید در خط وسط و در سطح سوراخ سکوم (کور) منشأ می گیرد و تا حد نخستین حلقه های نای پایین می آید.

[petrosal] و گره دار [nodose] می باشد. این گانگلیون ها از ترکیب سلول های ستیغ عصبی با سلول های پلاکودهای قرار گرفته در این منطقه شکل می گیرند (فصل ۱۸ را ببینید). آکسون های گانگلیون سه قلو در R2، آکسون های گانگلیون های زانویی و دهلیزی - شنوایی در R4 و آکسون های گانگلیون های خارهای و گره دار در R6 و R7 وارد مغز خلفی می گردند و اینگونه سه مسیر مختلف سلول های ستیغ از هم متمایز می گردند. هیچ آکسونی وارد R3 یا R5 نمی شود.

سلول های ستیغ عصبی مستقر شده در هر قوس حلقی، ساختمان های اسکلتی مربوط به آن قوس خاص را ایجاد می کنند. در گذشته اینگونه تصور می شد که سلول های ستیغ عصبی شکل گیری و سازماندهی این ساختمان های اسکلتی را تنظیم می کنند اما امروزه روشن شده است که این فرآیند به وسیله سلول های اندودرم بن بست های حلقی کنترل می گردد. بن بست های حلقی قبل از مهاجرت سلول های ستیغ عصبی تشکیل می شوند و حتی در غیاب سلول های ستیغ عصبی نیز به وجود می آیند. بن بست ها در اثر مهاجرت سلول های اندودرم به

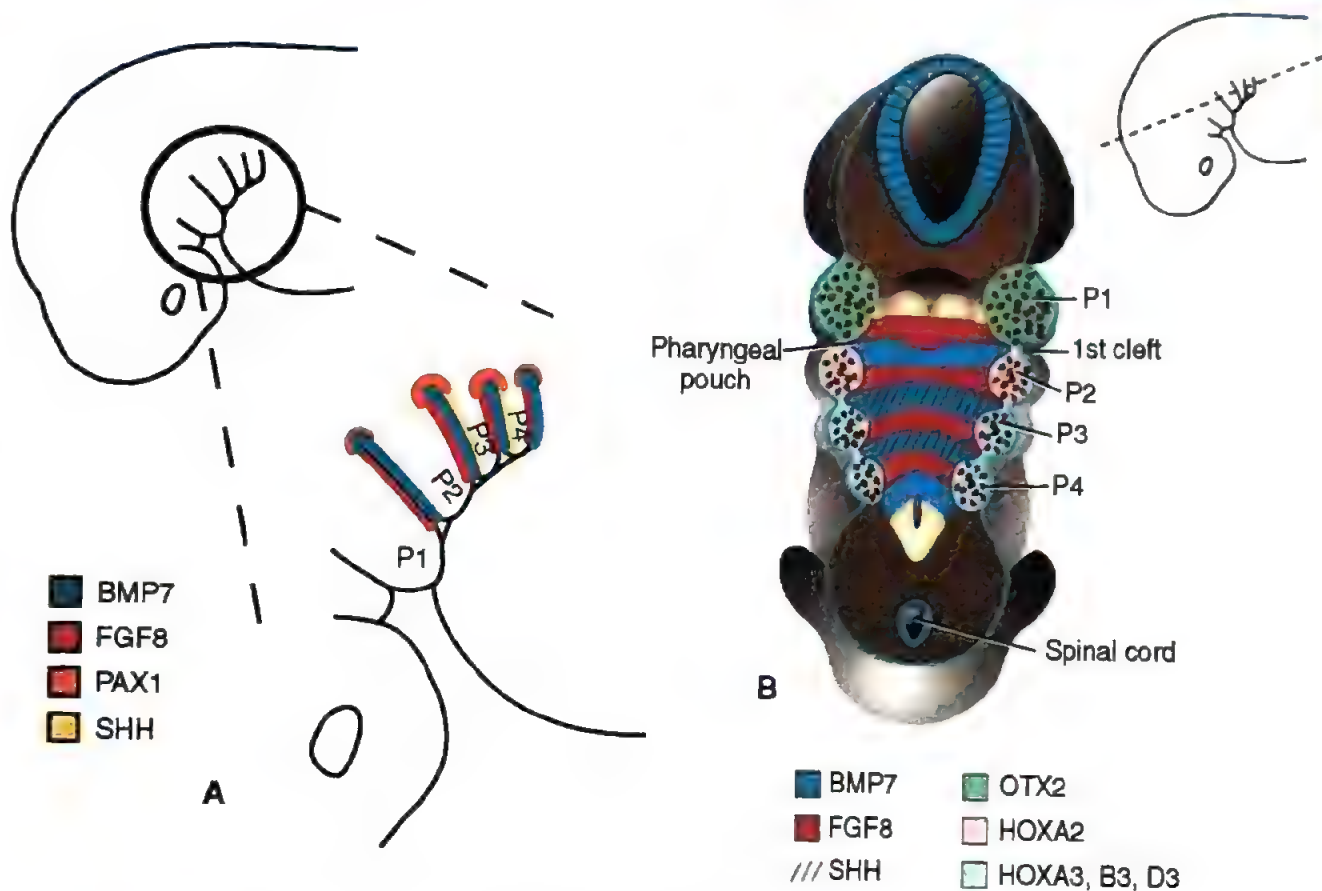
(rhombomer) منشأ می گیرند (شکل ۱۲-۱۷). هشت عدد از این قطعات در مغز خلفی وجود دارد (R1-R8) و سلول های ستیغ عصبی از هر قطعه خاص به قوس حلقی اختصاصی خود مهاجرت کرده و در آن ساکن می شوند. این سلول های ستیغ عصبی در سه مسیر مهاجرت می کنند: سلول هایی که از R1 و R2 به همراه سلول های ستیغ عصبی منشأ گرفته از ناحیه دمی مغز میانی به قوس حلقی اول مهاجرت می کنند؛ سلول های ستیغ از R4 به قوس دوم مهاجرت می کنند و سلول های R6 و R7 هم به قوس های ۴ تا ۶ مهاجرت می کنند (شکل ۱۲-۱۷). جدا کردن این سه مسیر با کمک گرفتن از این واقعیت بود که تعداد سلول هایی که از قطعات R3 و R5 به سلول های ستیغ تبدیل می شوند، اندک است و وارد جریان های سلولی مجاور می شوند تا مهاجرت کنند. اهمیت این سه مسیر متفاوت در فراهم کردن مسیرهای هدایتی متفاوت آکسونی برای آکسون های منشأ گرفته از گانگلیون های عصبی تشکیل شده در ناحیه سر و گردن (شامل گانگلیون های سه قلو [trigeminal]، زانویی [geniculate]، دهلیزی - شنوایی [vestibuloacoustic]، خارهای



شکل ۱۷-۱۲. راه‌های مهاجرت سلول‌های ستیغ عصبی از چین‌های عصبی سری به سمت صورت و قوس‌های حلقوی. از ناحیه مغز خلفی، سلول‌های ستیغ عصبی از قطعاتی به نام رومبومرها مهاجرت می‌کنند. رومبومرها یک الگوی خاصی از ژن‌های *HOX* را بیان می‌کنند (مغز میانی و رومبومرهای ۱ و ۲، عامل رونویسی *OTX2* حاوی بخش هومئو (homeodomain) را بیان می‌کنند؛ شکل ۳۱-۱۸ را نیز ببینید) و سلول‌های ستیغ عصبی این الگوهای بیان را به قوس‌های حلقی می‌برند. همچنین دقت کنید که سه مسیر مهاجرت برای سلول‌های ستیغ وجود دارد و رومبومرهای ۳ و ۵ شرکت زیادی (شاید هم هیچ شرکتی) در این مسیرهای سه‌گانه ندارند. این سه مسیر به علت فراهم کردن نشانه‌های هدایت برای رشد رو به عقب اعصاب مغزی از گانگلیون‌های خود و ایجاد ارتباط در مغز خلفی بسیار مهم هستند (شکل ۴۰-۱۸ را نیز ببینید).

است. این عوامل رونویسی شامل ژن‌های *HOX* و سایر ژن‌های حمل شده توسط سلول‌های ستیغ عصبی به قوس‌ها می‌باشند. سلول‌های ستیغ عصبی الگوهای خاص بیان ژن‌های خود را از رومبومرهای منشأ خود به دست می‌آورند (شکل ۱۷-۱۲). الگوی رومبومرها هم به وسیله کد تو در تو (nested code) بیان ژن *HOX* در مغز خلفی که با مهاجرت سلول‌های ستیغ به این محل آورده شده است، تعیین می‌گردد (فصل ۱۸ را ببینید). در قوس اول، ژن *HOX* بیان نمی‌شود اما ژن *OTX2* بیان می‌شود. *OTX2* یک عامل رونویسی حاوی بخش هومئو (homeodomain-containing transcription factor) است که در مغز خلفی بیان می‌شود. قوس دوم، ژن *HOXA2* و قوس‌های سوم تا ششم، اعضای سومین گروه پارالوگ ژن‌های *HOX* (*HOXA3* و *HOXB3* و

سمت خارج (laterally) در اثر تحریک عامل رشد فیبروبلاستی (FGF) به وجود می‌آیند. در حین تشکیل بن‌بست‌ها، الگوی بسیار خاصی از ژن‌ها توسط آنها بیان می‌شوند (شکل ۱۳-۱۷). *BMP7* در اندودرم خلفی هر بن‌بست بیان می‌شود. *FGF8* در اندودرم قدامی بیان می‌شود و بیان *PAX1* محدود به پشتی‌ترین بخش اندودرم هر بن‌بست است. علاوه بر این، *SHH* (*SONIC HEDGEHOG*) در اندودرم خلفی بن‌بست‌های دوم و سوم بیان می‌شود. این الگوهای بیان، تمایز و سازمان‌دهی مزانشیم قوس‌های حلقی را به ساختارهای خاص اسکلتی تنظیم می‌کنند. با این حال، این روند، وابسته به مزانشیم است و مثال دیگری از برهم‌کنش اپی‌تلیومی - مزانشیمی می‌باشد. در این مورد، پاسخ مزانشیم به پیام‌های اندودرمی وابسته به عوامل رونویسی بیان شده در آن مزانشیم



شکل ۱۳-۱۷B، A. الگوهای بیان ژن‌ها در اندودرم و مزانشیم قوس‌های حلقی. اندودرم مسئول الگودهی و سازماندهی مشتقات اسکلتی قوس‌ها است، اما پاسخ مزانشیم به این پیام‌ها توسط ژن‌هایی که مزانشیم بیان می‌کند، دیکته می‌شود. بیان ژن در اندودرم بن‌بست‌ها یک الگوی خاص را نشان می‌دهد: *FGF8* در قسمت قدامی هر بن‌بست و *BMP7* در قسمت خلفی هر بن‌بست بیان می‌گردد. *SHH* در ناحیه خلفی بن‌بست‌های ۲ و ۳ بیان می‌شود، در حالی که *PAX1* در پشتی‌ترین ناحیه در هر بن‌بست بیان می‌شود (A و B). الگوهای بیان ژن در مزانشیم توسط سلول‌های ستیغ عصبی که به قوس‌ها مهاجرت کرده‌اند و کدهای ژنتیکی را از رومبومرها منشأ خود (و نیز از مغز میانی در مورد قوس اول) به هر قوس آورده‌اند، تعیین می‌شود (B) (شکل‌های ۱۲-۱۷ و ۳۱-۱۸ را نیز ببینید).

بینی (فرونونازال) مهاجرت می‌کنند، ایجاد می‌گردند (شکل ۱۲-۱۷). سرنوشت مزانشیم در این ناحیه توسط پیام‌های اکودرم سطحی و نواحی زیرین نوروایپلیوم مشخص می‌گردد. در اینجا هم به نظر می‌رسد که *SHH* و *FGF8* در الگودهی و سازمان‌دهی به این منطقه، نقش زیادی بر عهده دارند، اما برهم‌کنش‌های ژنتیکی ویژه مربوط به این منطقه هنوز ناشناخته است.

(*HOXD3*) را بیان می‌کنند (شکل ۱۳B-۱۷). الگوهای متفاوت بیان این عوامل رونویسی باعث تفاوت پاسخ‌دهی قوس‌های مختلف در برابر پیام‌های سرچشمه گرفته از اندودرم بن‌بست می‌گردد. به عنوان مثال قوس اول ماگزیلا و مندیبل و قوس دوم استخوان هیوئید و غیره را می‌سازد. مابقی استخوان‌های صورت (یعنی بخش میانی و فوقانی صورت) از سلول‌های ستیغ عصبی که به برجستگی پیشانی -

نکات بالینی

نقایص مادرزادی درگیر کننده ناحیه حلق

بافت تیموس و پاراتیروئید نابجا

به علت مهاجرت بافت غده‌ای منشأ گرفته از بن‌بست‌ها، وجود غدد فرعی و اضافی و یا بقایای بافت غددی در مسیر مهاجرت، غیر معمول نیست. این مسئله مخصوصاً برای بافت تیموس (که ممکن است در گردن باقی بماند) و برای غدد پاراتیروئید اتفاق می‌افتد. موقعیت غدد پاراتیروئید تحتانی در مقایسه با غدد پاراتیروئید فوقانی، تنوع بیشتری دارد و حتی گاهی ممکن است در محل دو شاخه شدن شریان کاروتید مشترک دیده شوند.

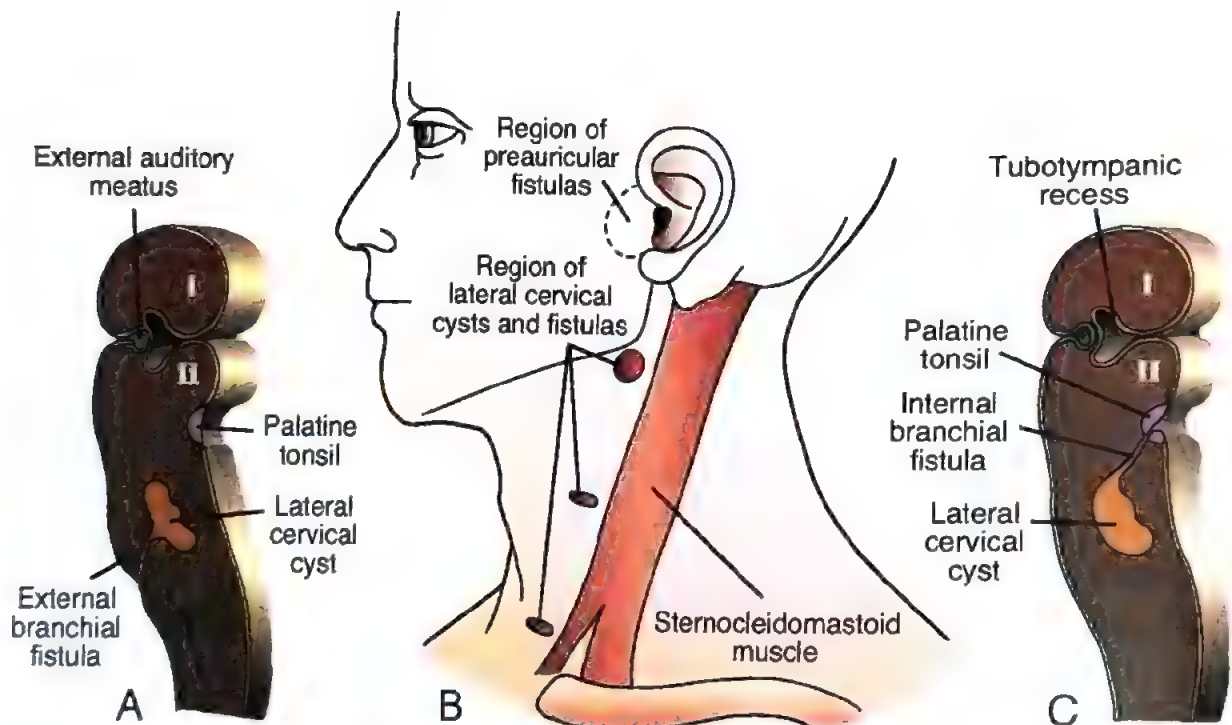
فیستول‌های برانشیال

فیستول‌های برانشیال (branchial fistulas) هنگامی رخ می‌دهند که قوس دوم حلقی به سمت پایین و بر روی قوس‌های سوم و چهارم حلقی رشد نکند و در نتیجه

بن‌بست‌های دوم، سوم و چهارم به وسیله کانال نازکی ارتباط خود را با سطح حفظ کنند (شکل ۱۴A-۱۷). چنین فیستولی در ناحیه طرفی گردن و درست در جلوی عضله استرنوکلایدوماستوئید قرار می‌گیرد و معمولاً محل تخلیه ترشحات کیست طرفی گردن می‌شود (شکل ۱۴B-۱۷). این کیست‌ها بقایای سینوس گردنی هستند و اغلب بلافاصله در زیر زاویه فک قرار دارند (شکل ۱۵-۱۷). البته ممکن است در هر جایی از کنار قدامی عضله استرنوکلایدوماستوئید یافت شوند. اغلب کیست جانبی گردن در هنگام تولد قابل رؤیت و تشخیص نیست. اما در اثر بزرگ شدن در دوران کودکی، قابل تشخیص می‌گردد.

فیستول‌های برانشیال داخلی (internal branchial)

fistulas) بسیار نادر هستند و هنگامی رخ می‌دهند که سینوس گردنی به وسیله یک کانال کوچک با لومن حلق مرتبط باشد. دهانه این مجرا معمولاً به ناحیه لوزه‌ها باز



شکل ۱۴-۱۷. کیست طرفی گردن که به وسیله یک فیستول به نمای طرفی گردن باز شده است. B. کیست‌ها و فیستول‌های طرفی گردن در قدام عضله استرنوکلایدوماستوئید. به محل قرارگیری فیستول‌های جلوگوشی (preauricular fistula) نیز دقت کنید. C. کیست طرفی گردن که در سطح لوزه کامی به حلق باز شده است.



شکل ۱۵-۱۷ بیمار با کیست طرفی گردن. این کیست ها همیشه در طرفین گردن در جلوی عضله استرنوکلایدوماستوئید قرار دارند. آنها معمولاً در زیر زاویه مندیبل قرار می گیرند و تا مدتی بعد از تولد بزرگ نمی شوند.

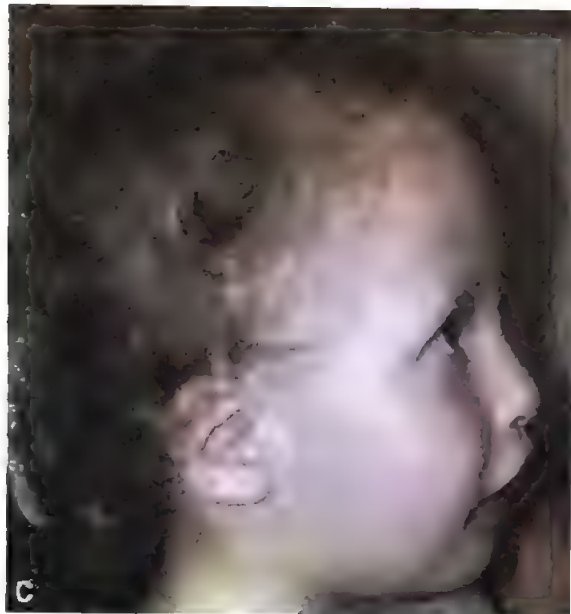
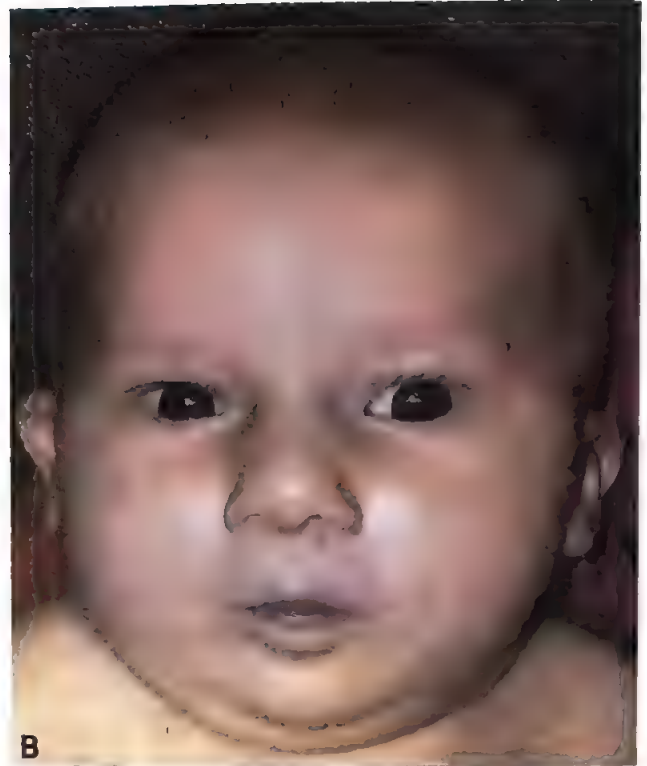
ندارد. هر چند که اکثر موارد سندرم تریچر کالینز به دلیل جهش های ژنی رخ می دهند ولی ایجاد فنوتیپ مشابه در حیوانات آزمایشگاهی در اثر قرار گرفتن در معرض مقادیر تراژونیک اسید رتینوئیک، این نظریه را که علت ایجاد این سندرم در ارتباط با عوامل تراژون می باشد، تقویت نموده است.

توالی روبین (Robin sequence) ممکن است به طور مستقل یا همراه با سندرم ها و ناهنجاری های دیگر نیز اتفاق بیفتد. توالی روبین نیز مانند سندرم تریچر-کالینز باعث تغییر در ساختارهای قوس اول می گردد و شدیدترین اثر را بر روی تکوین مندیبل می گذارد. نوزادان مبتلا معمولاً دارای سه علامت **کوچکی چانه (micrognathia)**، **شکاف کام و افتادگی زبان (glossoptosis)** [قرار گرفتن زبان در عقب تر از محل اصلی] هستند (شکل ۱۶۸-۱۷). توالی روبین ممکن است در اثر عوامل محیطی یا ژنتیکی به وجود آید. همچنین می تواند در اثر یک تغییر شکل باشد، مثلاً هنگامی که در اثر الیگوهیدرآمینوس چانه جنین به سینه اش فشرده می شود. نقص اولیه شامل کاهش رشد مندیبل است که در نتیجه آن زبان عقب تر از محل خود قرار می گیرد و با

می شود (شکل ۱۴۰-۱۷). جنین فیستولی نتیجه پاره شدن غشای بین شکاف و بن بست حلقی دوم است که گاهی در طی تکوین رخ می دهد.

سلول های ستیغ عصبی و نقایص سری - صورتی (کرانیوفاسیال)
سلول های ستیغ عصبی (شکل ۲-۱۷) برای شکل گیری اکثر قسمت های ناحیه سری - صورتی ضروری هستند. بنابراین، اختلال در تکوین این سلول ها منجر به ناهنجاری های سری - صورتی می شود. به علت شرکت سلول های ستیغ در ایجاد **بالشتک های مخروطی - تنه ای اندوکاردی** که راه خروجی قلب را به دو مسیر ریوی و آئورتیک تقسیم می کند، شمار زیادی از نوزادان دارای نقایص سری - صورتی دارای ناهنجاری های مادرزادی قلبی نیز هستند. این ناهنجاری ها شامل باقی ماندن تنه شریانی، تترالوژی فالوت و جابجایی عروق بزرگ می باشند. متأسفانه به نظر می رسد که سلول های ستیغ عصبی جمعیت سلول های بسیار حساسی هستند و به راحتی توسط ترکیباتی مثل الکل و اسید رتینوئیک آسیب دیده و می میرند. در ادامه به نمونه هایی از ناهنجاری های سری - صورتی ناشی از سلول های ستیغ عصبی اشاره شده است.

سندرم تریچر کالینز (Treacher Collins syndrome)
یا دیس اوستوزیس مندیبل - صورتی (mandibulofacial dysostosis) یک بیماری اتوزومال غالب نادر با شیوع ۱ مورد در هر ۵۰ هزار تولد زنده است که در ۶۰ درصد این موارد جهش های جدید رخ داده است. این سندرم با هیپوپلازی ماگزیلا، مندیبل و قوس های زیگوماتیک که ممکن است حتی وجود نداشته باشند، مشخص می گردد. شکاف کام نیز مثل نقایص گوش خارجی شایع بوده و همراه با آترزی کانال ها شنوایی و ناهنجاری های استخوانچه های گوش میانی (به طوری که کری هدایتی دو طرفه وجود دارد) می باشند. نقایص چشمی مثل شیارهای پلکی رو به پایین و کولوبوما ی پلک تحتانی نیز وجود دارند. در اکثر موارد، جهش در ژن *TCOF1* [5q32] مسئول ایجاد این عارضه است. محصول این ژن یک پروتئین هسته ای به نام **تریکل (treacle)** است که به نظر می رسد برای جلوگیری از آپوپتوز و حفظ تکثیر سلول های ستیغ عصبی ضروری بوده ولی در تنظیم مهاجرت آنها که به طور معمول رخ می دهد، دخالتی



شکل ۱۶ ۱۷ بیماران دارای نقص سری - صورتی که در اثر صدمه به سلول‌های ستیج عصبی ایجاد شده‌اند. ۱. توالی روین. به مندیبل بسیار کوچک (میکروگناتیا) دقت کنید. این حالت باعث می‌شود که زبان بین طاقچه‌های کامی قرار بگیرد و شکاف کام ایجاد گردد. (ا و) مثال‌هایی از سندرم حذف 22q11.2؛ سندرم دی‌جورج. B. به دهان کوچک، فیلتروم نسبتاً محو، میکروگناتیا، پل بینی برجسته و گوش‌های به عقب برگشته، دقت کنید؛ سندرم پرده‌ای - قلبی - صورتی. C. در این بیمار دیس‌مورفولوژی صورتی خفیف (هیپوپلازی گونه‌ای [malar] خفیف، میکروگناتیا، لب بالای برجسته و گوش‌های بزرگ) دیده می‌شود. D. کوچکی نیمه صورت (hemifacial microsomia) [طیف چشمی - گوشی - مهره‌ای یا سندرم گلدنهار]. به گوش‌های غیرطبیعی با زواید پوستی و چانه کوچک دقت کنید.

قرارگرفتن در بین دو طاقچه کامی، مانع اتصال آنها به هم می‌گردد. توالی رابین در یک تولد از هر ۸۵۰۰ تولد دیده می‌شود.

سندرم حذف 22q11.2 deletion 22q11.2 syndrome)

syndrome) شایع‌ترین سندرم حذف در انسان بوده و تظاهرات زیادی دارد: سندرم دی‌جورج (DiGeorge syndrome) (شکل ۱۶B-۱۷)، ناهنجاری دی‌جورج (DiGeorge anomaly)، سندرم پرده‌ای - قلبی - صورتی (velo-cardio-facial syndrome) (شکل ۱۶C-۱۷)، سندرم اشپرنتزن (Shprintzen syndrome)، سندرم صورت ناهنجاری مخروطی - تنه‌ای (conotruncal anomaly face syndrome) و آپلازی و هیپوپلازی مادرزادی تیموس. این نقایص به علت حذف بر روی بازوی بلند کروموزوم ۲۲ و حدوداً در یک مورد از هر ۴۰۰۰ تولد اتفاق می‌افتد. شواهد اخیر نشان می‌دهند که جهش‌ها در یکی از این ژن‌ها در حد فاصل حذف‌ها یعنی *TBX1* (عامل رونویسی متصل به DNA T-box شماره ۱)، منجر به سندرم مشابهی بدون حذف می‌شود. علاوه بر آن، تنوع در تنظیم ژن *TBX1*، توجیه‌کننده طیف وسیع فنوتیپ‌های مشاهده شده است. این سندرم با انواعی از ناهنجاری‌ها با درجات شدت متفاوت مشخص می‌شود اما در نوزادان عمدتاً نقایص مادرزادی قلب، نقایص قوس‌های آنورتی، دیس‌مورفولوژی صورتی خفیف، مشکلات یادگیری، عفونت‌های مکرر به علت هیپوپلازی و آپلازی تیموس که باعث از بین رفتن پاسخ دستگاه ایمنی با واسطه سلول T می‌شود، وجود دارد. همچنین اکثر نوزادان به علت هیپوکلسمی ایجاد شده در اثر تکوین غیرطبیعی غدد پاراتیروئید، دچار صرع هستند. این افراد در طول زندگی به احتمال زیاد دچار مشکلات ذهنی مثل شیذوفرنی و

افسردگی می‌شوند. تا حدی منشأ این نقایص به دلیل اختلال در سلول‌های ستیغ عصبی شرکت‌کننده در تشکیل بسیاری از این ساختارهای درگیر می‌باشد. حتی نقایص تیموس و غدد پاراتیروئید با سلول‌های ستیغ عصبی مرتبط است زیرا این سلول‌ها در تشکیل مزانشیمی شرکت دارند که به آن اندودرم بن‌بست‌های حلقی مهاجرت کرده است. سلول‌های اندودرمی بن‌بست‌های حلقی، سلول‌های تیموس و غدد پاراتیروئید (شکل ۱۰-۱۷ را ببینید) و مزانشیم مشتق شده از سلول‌های ستیغ عصبی، بافت همبند را می‌سازد. بدون این مزانشیم، برهم‌کنش طبیعی اپی‌تلیومی (اندودرمی) - مزانشیمی ضروری برای تمایز غدد به وجود نمی‌آید.

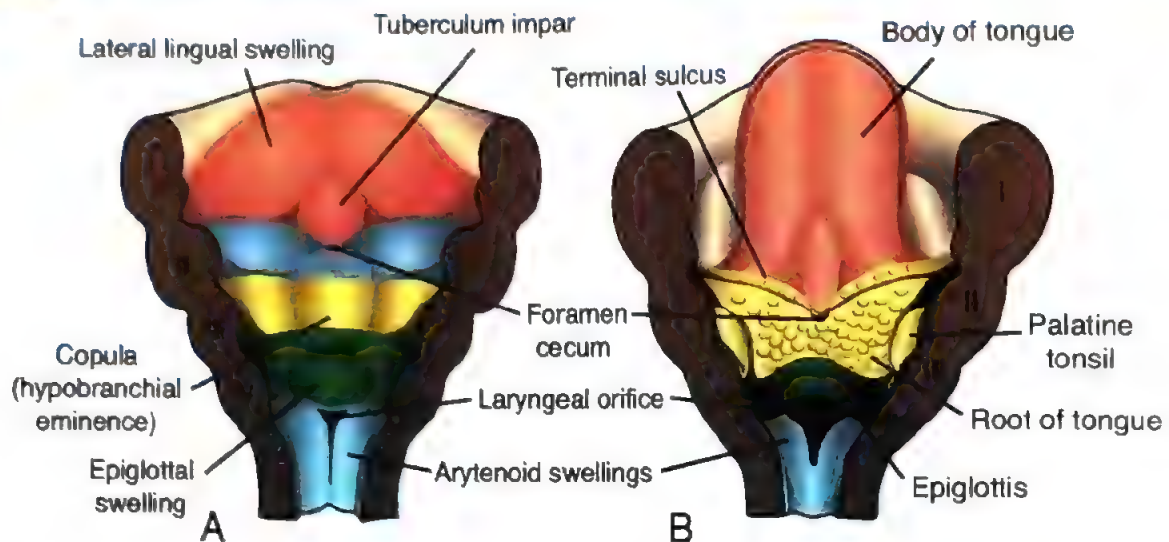
کوچکی نیمه صورتی (hemifacial microsomia) [طیف

چشمی - لاله گوش - مهره‌ای (oculoauriculovertebral spectrum) یا سندرم گلدنهار (Goldenhar syndrome)] شامل یک سری ناهنجاری‌های سری - صورتی است که معمولاً استخوان فک فوقانی (ماگزیلا)، گیجگاهی (تمپورال) و گونه‌ای (زیگوماتیک) را درگیر می‌کند و آنها را کوچک و پهن می‌سازد. معمولاً نقایص گوش [تشکیل نشدن (anotia) و کوچکی گوش (microtia)]، چشم (تومورها و درموئیدها (dermoids) در کره چشم) و مهره‌ها (مهره‌های جوش خورده، نیم مهره (همی‌ورتبرا)، اسپینا بیفیدا) در این بیماران دیده می‌شود (شکل ۱۶D-۱۷). عدم تقارن در ۶۵ درصد از موارد دیده می‌شود و در یک مورد از هر ۵۶۰۰ تولد رخ می‌دهد. سایر ناهنجاری‌ها که در ۵۰ درصد موارد رخ می‌دهد، شامل نقایص قلبی مثل تترالوژی فالوت و نقایص دیواره بطنی است. علل کوچکی نیمه صورت (hemifacial microsomia) شناخته شده نیست.

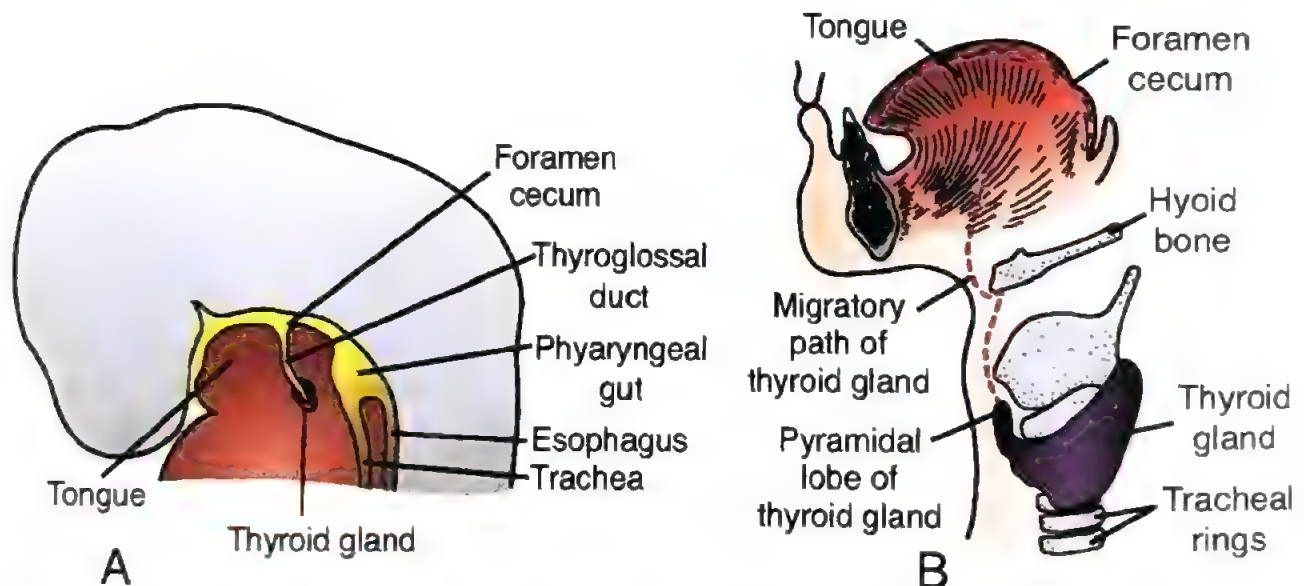
(eminence) شناخته می‌شود، از مزودرم قوس‌های دوم، سوم و بخشی از قوس چهارم منشأ می‌گیرد. در نهایت سومین برآمدگی میانی از بخش خلفی قوس چهارم منشأ می‌گیرد و بیانگر تکوین اپی‌گلوت است. بلافاصله پشت این برآمدگی، **سوراخ حنجره** (laryngeal orifice) قرار دارد که در اطراف آن، برآمدگی‌های **هرمی** (arytenoid swellings) دیده می‌شوند (شکل ۱۷-۱۷).

■ زبان

زبان در یک روایان تقریباً ۴ هفته‌ای، به شکل دو برآمدگی زبانی طرفی (lateral lingual swelling) و یک برآمدگی میانی به نام **تکمه منفرد** (tuberculum impar) ظاهر می‌شود (شکل ۱۷A-۱۷). این سه برآمدگی از قوس حلقی اول منشأ می‌گیرند. برآمدگی میانی دوم که تحت عنوان **کوپولا** (copula) یا **برآمدگی هیپوبرانکیال** (hypobranchial



شکل ۱۷-۱۷ بخش شکمی قوس‌های حلقی از نمای فوقانی و تکوین زبان. I الی IV: مقاطع قوس‌های حلقی. ۱. هفته پنجم (حدوداً ۶ میلی‌متر).
B. ماه پنجم. به سوراخ کور که محل منشأ گرفتن پیش‌ساز تیروئید است، دقت کنید.



شکل ۱۷-۱۸. پیش‌ساز تیروئید که به شکل یک دیورتیکولوم این‌تلیومی در خط وسط حلق، بلافاصله زیر توپرکل ایمپار (تکمه منفرد) ایجاد می‌شود. B. موقعیت تیروئید در فرد بالغ. خط چین‌ها: نشان‌دهنده مسیر مهاجرت.

افزایش اندازه برآمدگی زبانی طرفی، باعث رشد آنها بر روی تکمه منفرد می‌شود و در نهایت این دو برآمدگی طرفی درهم ادغام شده و دو سوم قدامی یا تنه (body) زبان را ایجاد می‌کند (شکل ۱۷-۱۷). از آنجایی که مخاط پوشاننده تنه زبان از قوس حلقی اول منشأ می‌گیرد، عصب‌دهی حسی این منطقه به وسیله شاخه مندیبولار عصب سه‌قلو (تری‌ژمینال) صورت می‌گیرد. تنه زبان از یک سوم خلفی زبان به وسیله یک ناودان V شکل به نام شیار انتهایی (terminal sulcus) جدا می‌شود (شکل ۱۷-۱۷B).

نکات بالینی

زبان گره زده شده

انکیلوگلوسیا (ankyloglossia) یا زبان گره زده شده (tongue-tie) به حالتی اطلاق می‌گردد که زبان از کف دهان رها نباشد. معمولاً سلول‌های چسباننده زبان به کف دهان تحلیل می‌روند و فرنولوم (frenulum) تنها بافتی می‌شود که زبان را به کف دهان متصل می‌کند. در اکثر موارد انکیلوگلوسیا، فرنولوم تا نوک زبان امتداد می‌یابد.

بنابراین ساختمان عضلانی زبان تماماً از عصب زیرزبانی (هیپوگلوآل) عصب می‌گیرد.

عصب‌دهی حسی عمومی زبان به راحتی قابل درک است. تنه زبان به وسیله عصب سه‌قلو (تری‌ژمینال) که عصب قوس اول است، عصب‌دهی می‌شود. ریشه زبان به وسیله عصب زبانی - حلقی (گلوآرفارنژیال) و واگ عصب‌دهی می‌شود که به ترتیب اعصاب قوس‌های سوم و چهارم حلقی هستند. عصب‌دهی حس ویژه (چشایی) دو سوم قدامی زبان به وسیله شاخه کوردا تیمپانی (chorda tympani) عصب صورتی (فاسیال) انجام می‌گیرد، در حالی که ریشه زبان از عصب زبانی - حلقی (گلوآرفارنژیال)، عصب‌دهی چشایی خود را دریافت می‌کند.

بخش خلفی یا ریشه (root) زبان از قوس‌های دوم، سوم و بخشی از قوس چهارم منشأ می‌گیرد. این واقعیت که عصب‌دهی حسی این ناحیه از عصب زبانی - حلقی (گلوآرفارنژیال) است، نشان می‌دهد که بافت قوس سوم بر روی بافت قوس دوم رشد کرده است.

اپی‌گلوت و خلفی‌ترین بخش زبان، توسط عصب حنجره‌ای فوقانی عصب‌دهی می‌شود. این مطلب نشان می‌دهد که این بخش، از قوس حلقی چهارم تکوین یافته است. بعضی از عضلات زبان احتمالاً در اثر تمایز در محل (in situ) به وجود می‌آیند اما اکثر آنها منشأ گرفته از میلوبلاست‌هایی هستند که از سومیت‌های پس‌سری (اکسیپیتال) می‌آیند.

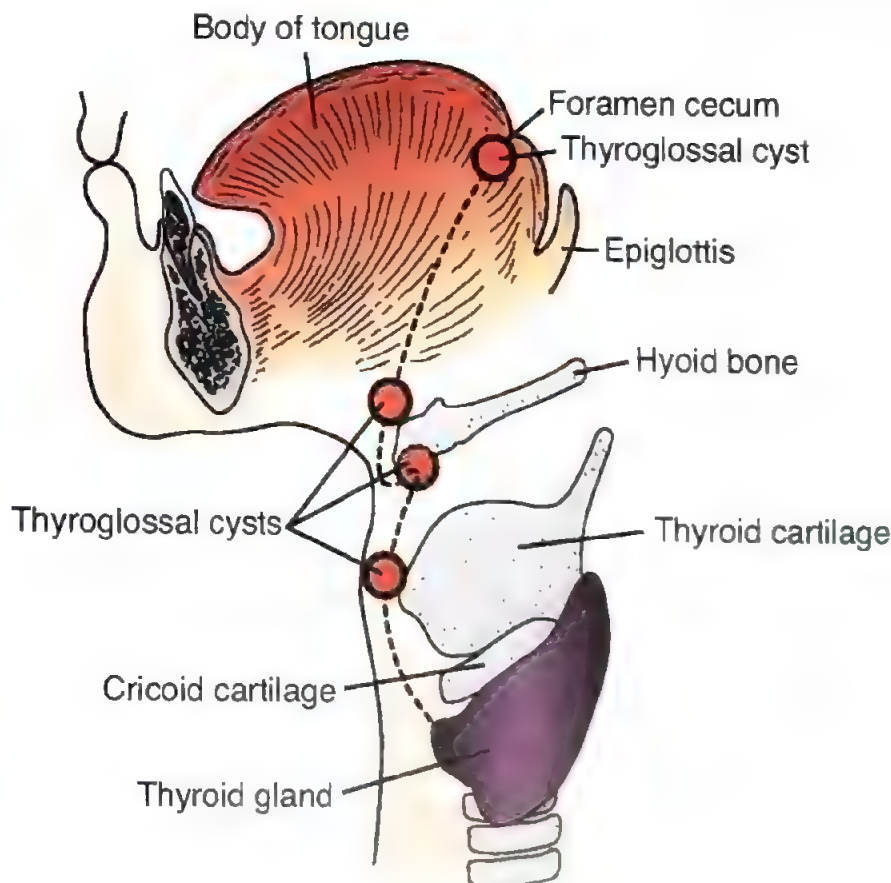
نکات بالینی

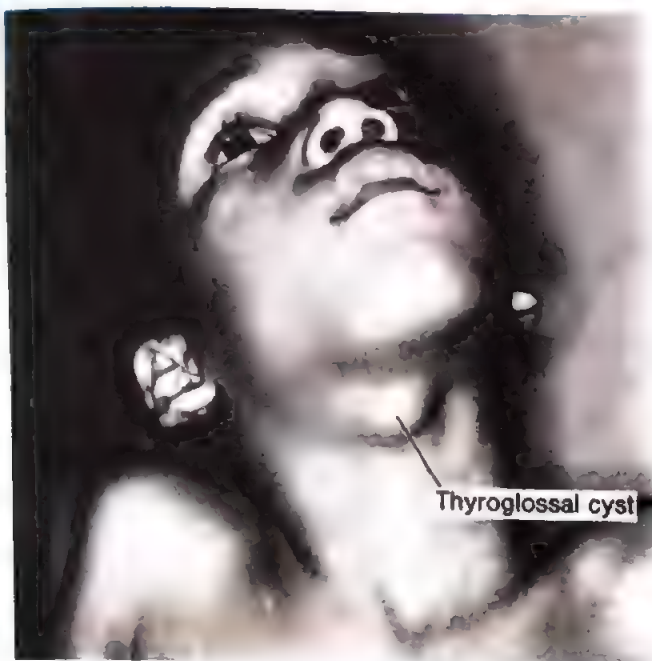
ناهنجاری‌های مجرای تیروگلوآل و تیروئید

کیست تیروگلوآل (thyroglossal cyst) ممکن است در هر نقطه‌ای در طول مسیر مهاجرت غده تیروئید ایجاد گردد اما همیشه نزدیک و یا بر روی خط وسط گردن است. همان طور که از نام آن استنباط می‌شود، یک باقی مانده کیستی از مجرای تیروگلوآل است. هر چند که حدود ۵۰ درصد این

کیست‌ها نزدیک و یا دقیقاً زیر تنه استخوان لامی (هیوئید) قرار دارند (شکل‌های ۱۹-۱۷ و ۲۰-۱۷)، اما ممکن است در قاعده زبان و یا نزدیک غضروف تیروئید هم دیده شوند. گاهی اوقات کیست تیروگلوآل، توسط یک کانال فیستولی به نام فیستول تیروگلوآل (thyroglossal fistula)، به خارج راه دارد. چنین فیستولی معمولاً به طور ثانویه به علت پارگی

شکل ۱۷-۱۹. کیست‌های تیروگلوآل. این کیست‌ها غالباً در ناحیه لامی (هیوئید) و همیشه در خط وسط قرار دارند.





شکل ۱۷-۲۰. کیست تیروگلوئوسال. این کیست‌ها که بقایای مجرای تیروگلوئوسال هستند، ممکن است در هر جایی از مسیر مهاجرت غده تیروئید یافت شوند. این کیست‌ها غالباً در پشت قوس استخوان هیوئید باشند. یک مشخصه مهم آنها، حضور در خط وسط است.

این بافت به طور معمول در قاعده زبان بلافاصله در پشت سوراخ کور (forament cecum) قرار دارد. این بافت در معرض بیماری‌هایی که تیروئید را درگیر می‌کنند، قرار دارد.

کیست ایجاد می‌گردد و یا ممکن است در هنگام تولد نیز وجود داشته باشد.

بافت تیروئید نابه‌جا (aberrant thyroid tissue) ممکن است در هر نقطه‌ای در مسیر نزول غده تیروئید دیده شود.

■ غده تیروئید

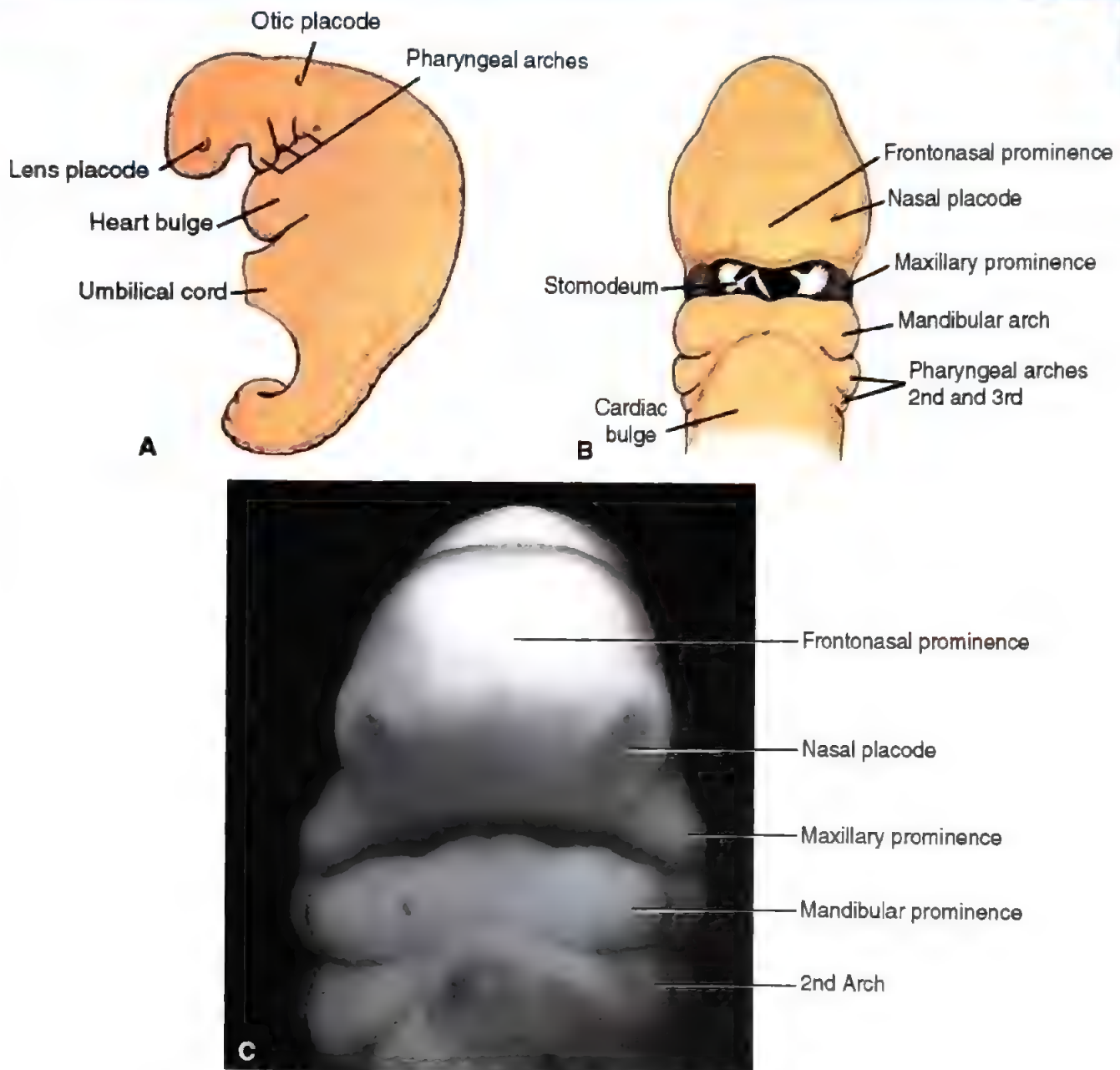
شروع به فعالیت می‌کند. در این زمان نخستین فولیکول‌های حاوی کلوئید (colloid) رؤیت می‌گردند. سلول‌های فولیکولی (follicular cells) کلوئید را که به عنوان منبع برای ساخت تیروکسین (thyroxine) و تری‌یدوتیرونین (triiodothyronine) استفاده می‌شود، می‌سازند. سلول‌های پارافولیکولی (parafollicular cells) یا سلول‌های C (C cells) منشأ گرفته از جسم اولتیموبرونشیل (شکل ۱۷-۱۰) به عنوان منبع کلسی‌تونین (calcitonin) عمل می‌کنند.

■ صورت

در انتهای هفته چهارم، برجستگی‌های صورتی (facial prominences) به طور اولیه از مزانشیم با منشأ ستیغ عصبی و به طور اصلی از قوس‌های حلقی اول ایجاد می‌شوند. برجستگی‌های ماگزیلاری در طرفین دهان اولیه (استومودئوم)

غده تیروئید با تکثیر سلول‌های اپی‌تلیومی در کف حلق در بین تکمه منفرد و کویولا، در نقطه‌ای که بعدها به سوراخ کور (forament cecum) تبدیل می‌شود، ظاهر می‌گردد (شکل‌های ۱۷-۱۷ و ۱۷-۱۸A). پس از آن، تیروئید به صورت یک دیورتیکولوم دو لوبی در جلوی روده حلقی نزول می‌کند (شکل ۱۷-۱۸). در طی این مهاجرت، تیروئید به وسیله مجرای باریکی به نام مجرای تیروئیدی - زبانی (thyroglossal duct) به زبان متصل باقی می‌ماند. این مجرا بعداً ناپدید می‌شود.

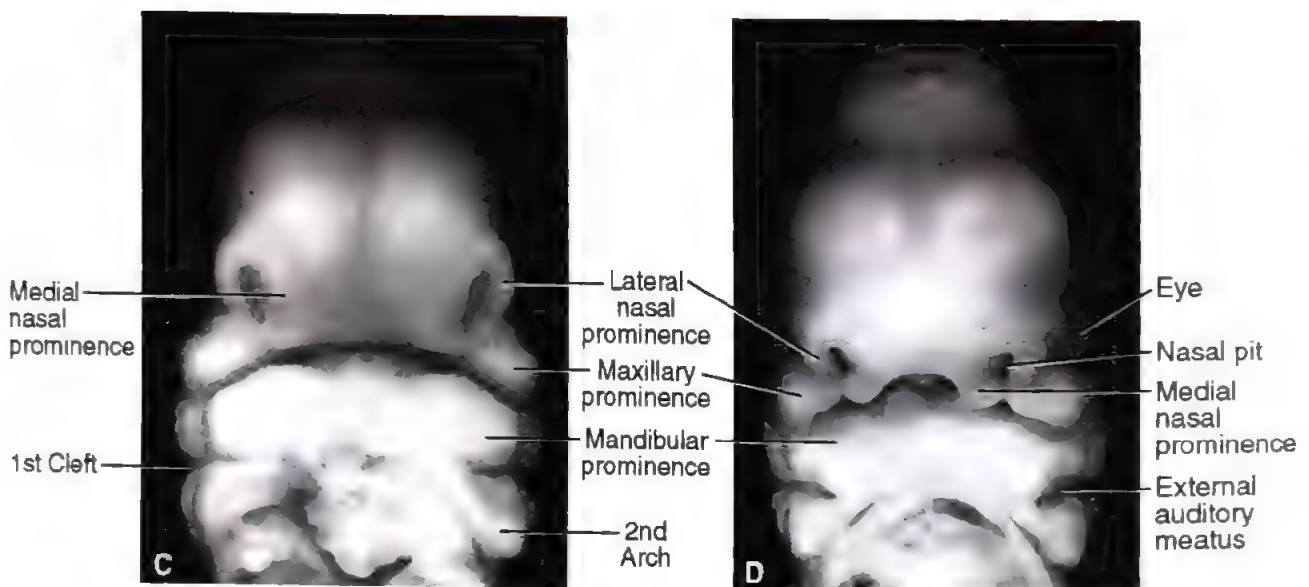
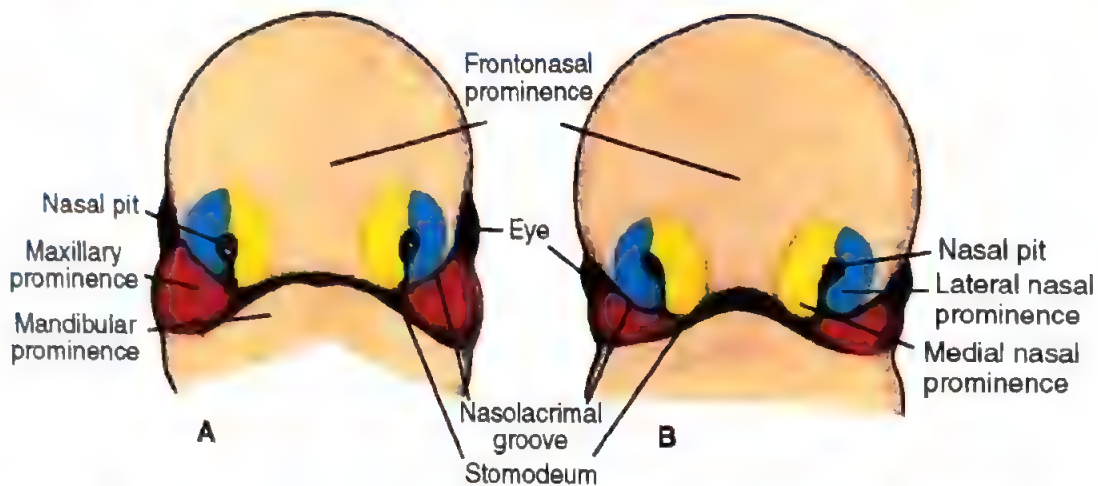
با تکوین بیشتر، غده تیروئید تا مقابل استخوان لامی (هیوئید) و غضروف‌های حنجره نزول می‌کند. تیروئید در هفته هفتم به محل نهایی خود در مقابل نای می‌رسد (شکل ۱۷-۱۸B). در این زمان، تیروئید یک تنگه (ایسموس) میانی کوچک و دو لوب طرفی دارد. تیروئید در حدود انتهای ماه سوم



شکل ۲۱-۱۷. A. نمای طرفی رویان در پایان هفته چهارم که موقعیت قوس‌های حلقی را نشان می‌دهد. B. نمای فرونتال رویان ۴/۵ هفته‌ای که برجستگی‌های مندیبولار و ماگزیلاری را نشان می‌دهد. پلاکودهای بینی در هر طرف برجستگی پیشانی - بینی قابل رؤیت هستند. C. تصویر میکروسکوپ الکترونی رویان انسان در مرحله مشابه B (۴/۵ هفته).

قدامی به وجود می‌آیند (شکل ۲۱-۱۷). در طی هفته پنجم، پلاکودهای بینی اینواژینه شده و گودی‌های بینی (nasal pits) را تشکیل می‌دهند. با این کار، پلاکودها یک ستیغ بافتی در اطراف هر گودی به نام برجستگی‌های بینی (nasal prominences) به وجود می‌آورند. این برجستگی‌ها در لبه خارجی گودی‌ها، برجستگی‌های بینی طرفی (lateral nasal)

و برجستگی‌های مندیبولار در پایین آن قابل تشخیص هستند (شکل ۲۱-۱۷). برجستگی پیشانی - بینی (frontonasal prominence) از تکثیر مزانشیم قدام وزیکل‌های مغزی شکل می‌گیرد و کناره فوقانی دهان اولیه را می‌سازد. برجستگی‌های موضعی اکودرم سطحی تحت عنوان پلاکودهای بینی یا بویایی (nasal or olfactory placodes)، در طرفین برآمدگی پیشانی بینی در اثر تحریکات القایی بخش شکمی مغز



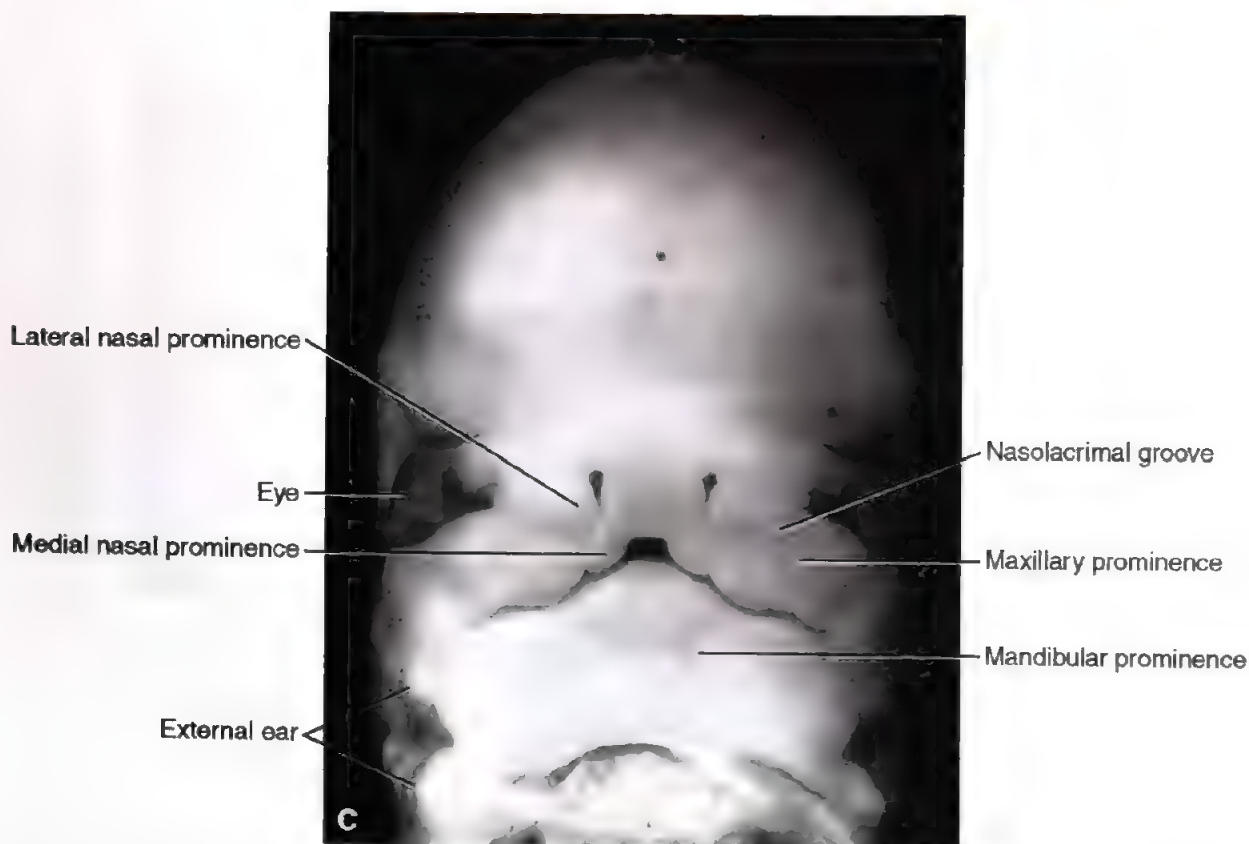
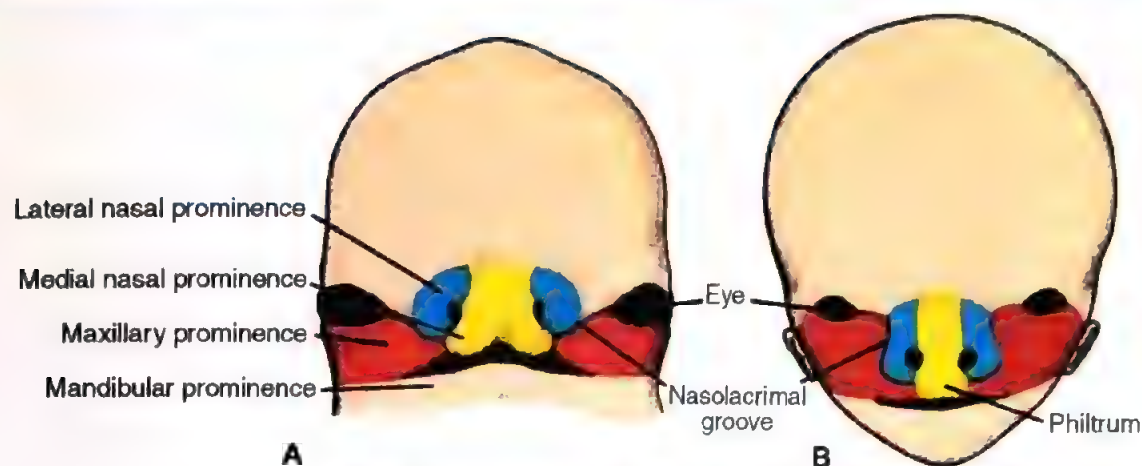
شکل ۲۲-۱۷. نمای فروتنال صورت. A. رویان ۵ هفته‌ای. B. رویان ۶ هفته‌ای. برجستگی‌های بینی به تدریج توسط شیارهای عمیقی از برجستگی ماگزیلاری جدا می‌شوند. C و D. فتوگراف‌هایی از رویان‌های انسان به ترتیب در مراحل مشابه نشان داده شده در تصاویر A و B.

برجستگی‌های مندیبولار که در خط وسط با هم ادغام می‌گردند، ایجاد می‌شوند.

در ابتدا، برجستگی‌های ماگزیلاری و بینی خارجی به وسیله یک شیار عمیق به نام ناودان اشکی - بینی (nasolacrimal groove) از هم جدا می‌شوند (شکل‌های ۱۷-۲۲ و ۱۷-۲۳). اکتودرم کف این ناودان یک طناب اپی‌تلیومی توپر می‌سازد که از اکتودرم رویی جدا می‌شود. این طناب پس از مجردار شدن، مجرای بینی - اشکی (nasolacrimal duct) را تشکیل می‌دهد. انتهای فوقانی این مجرا پهن شده و کیسه اشکی (lacrimal sac) را ایجاد می‌کند. پس از جدا شدن این طناب، برجستگی‌های ماگزیلاری و بینی خارجی با هم ادغام می‌شوند. بنابراین مجرای بینی - اشکی از زاویه داخلی چشم تا مناتوس

(prominences) و در کنار داخلی آن، برجستگی‌های بینی داخلی (medial nasal prominences) نامیده می‌شوند (شکل ۲۲-۱۷).

در طی ۲ هفته بعد، برجستگی‌های ماگزیلاری به بزرگ شدن ادامه می‌دهند و همزمان به سمت داخل هم رشد می‌کنند و برجستگی‌های بینی داخلی را به سمت خط وسط هل می‌دهند. در نتیجه، بعد از اینکه شکاف بین برجستگی بینی داخلی و برجستگی‌های ماگزیلاری از بین رفت، این دو برجستگی به هم متصل می‌شوند (شکل ۲۳-۱۷). بنابراین لب بالایی به وسیله دو برجستگی بینی داخلی و دو برجستگی ماگزیلاری ساخته می‌شود. برجستگی‌های بینی طرفی در تشکیل لب بالا شرکت ندارند. لب و فک تحتانی از



شکل ۲۳-۱۷. نمای فرونتال صورت. ۱. رویان ۷ هفته‌ای. برجستگی‌های ماگزیلاری با برجستگی‌های بینی داخلی ادغام شده‌اند. B. رویان ۱۰ هفته‌ای. C. فتوگراف رویان انسان در مرحله‌ای مشابه تصویر A.

(۱۷-۳)

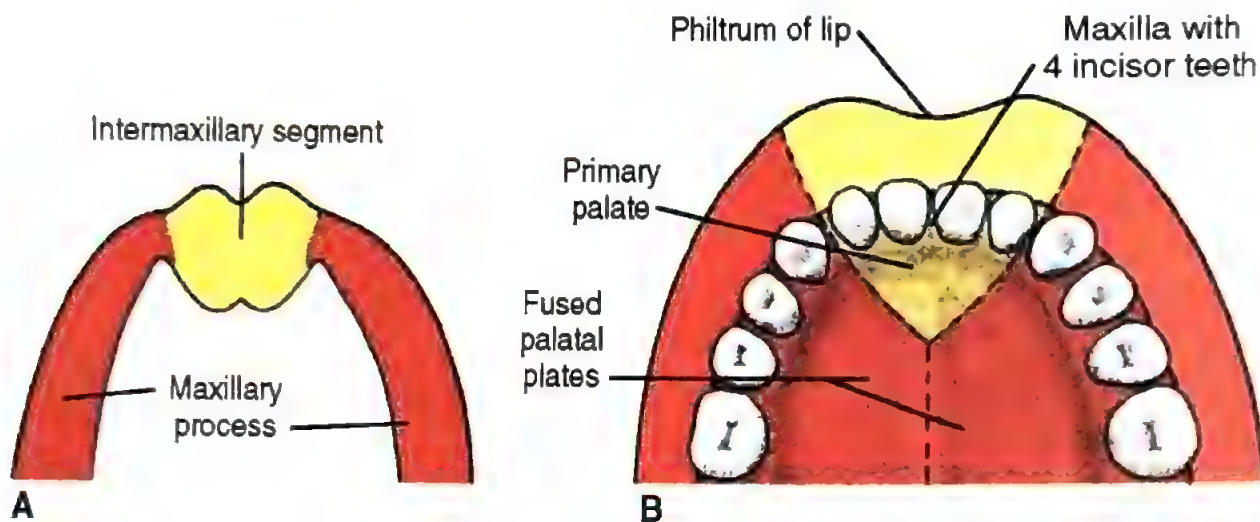
■ قطعه اینترماگزیلاری

در نتیجه رشد داخلی برجستگی‌های ماگزیلاری، دو برجستگی بینی داخلی نه تنها در سطح، بلکه در سطح عمقی نیز با هم ادغام می‌گردند. ساختمان تشکیل شده از دو برجستگی ادغام

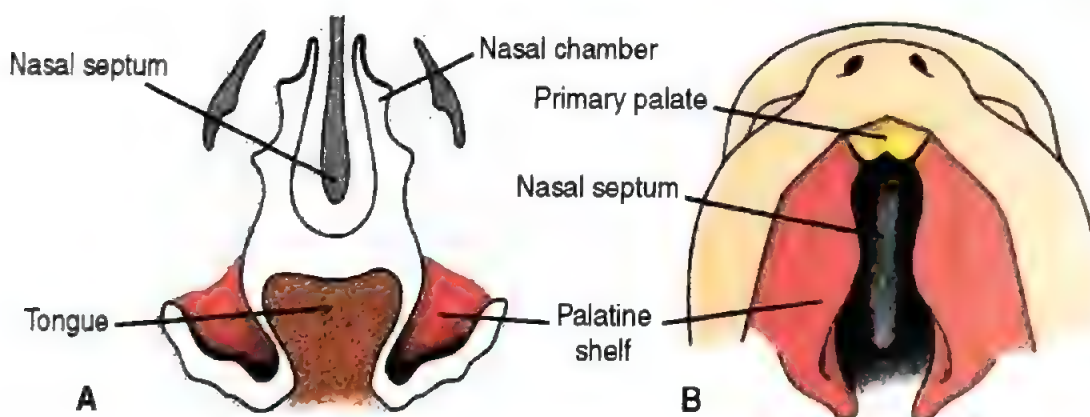
تحتانی حفره بینی امتداد می‌یابد. برجستگی‌های ماگزیلاری برای ساختن فک‌های فوقانی و گونه‌ها بزرگ می‌شوند. بینی (nose) از پنج برجستگی صورتی تشکیل می‌شود (شکل ۲۳-۱۷): برجستگی پیشانی-بینی، پل (bridge) بینی را می‌سازد؛ برجستگی‌های بینی داخلی ادغام شده، ستیغ (crest) و نوک (tip) بینی را می‌سازند؛ برجستگی‌های بینی طرفی، طرفین یا بال‌های بینی را به وجود می‌آورند (جدول

برجستگی	ساختارهای تشکیل شده
پیشانی - بینی ^a	پیشانی، پل بینی، برجستگی‌های بینی داخلی و طرفی
ماکزیلاری	گونه‌ها، بخش طرفی لب بالا
بینی داخلی	فیلتروم لب بالا، ستیغ و نوک بینی
بینی طرفی	بال‌های بینی
مندیولار	لب تحتانی

a. برجستگی پیشانی - بینی یک ساختار فرد و سایر برجستگی‌ها، ساختارهای زوج هستند.

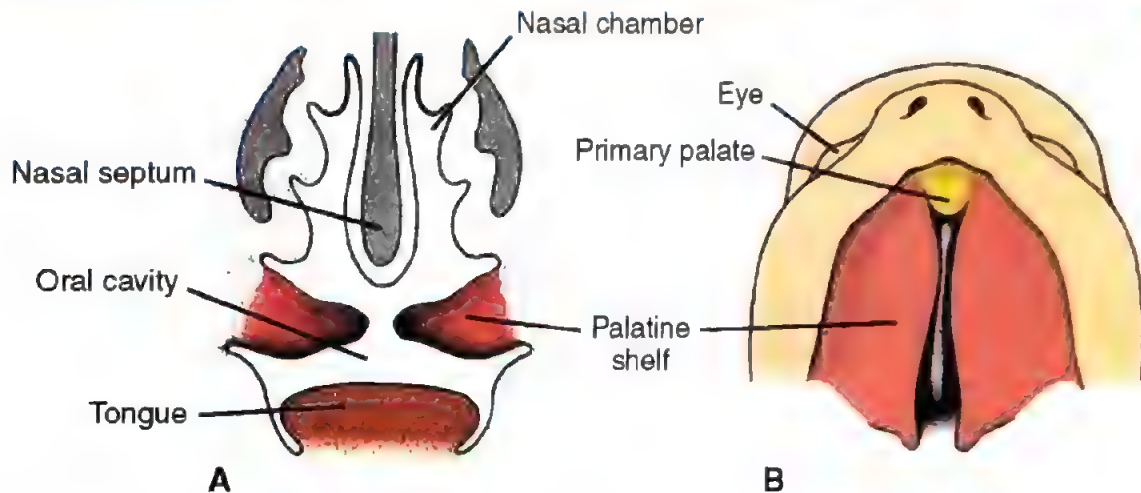


شکل ۲۴-۱۷. ۸. قطعه اینترماکزیلاری و زواید ماکزیلاری. B. قطعه اینترماکزیلاری فیلتروم لب بالا، بخش میانی استخوان ماگزیرا همراه با ۴ دندان پیشین و کام اولیه مثلثی شکل را می‌سازد.

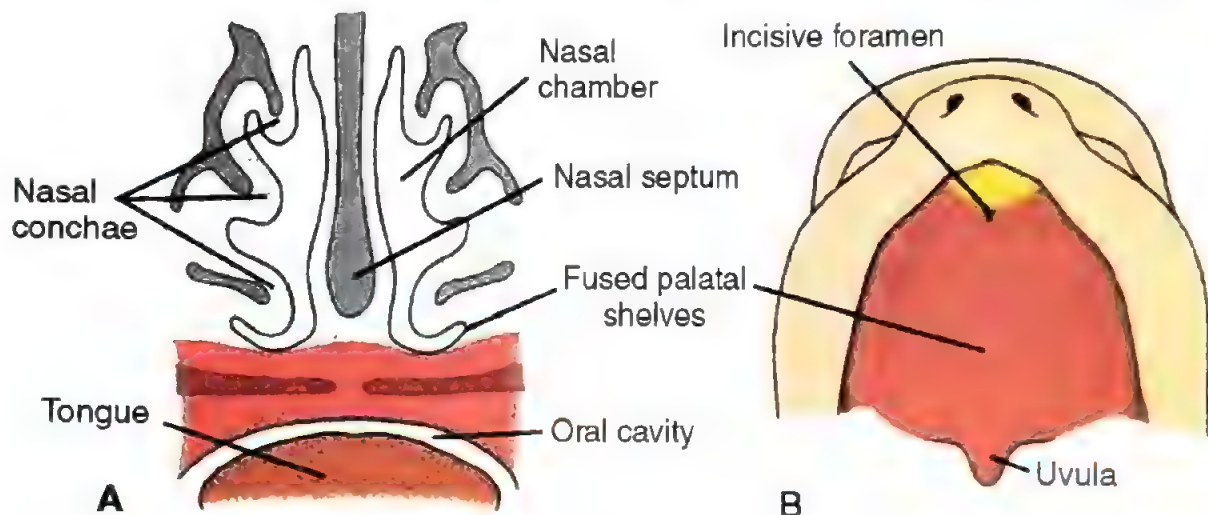


شکل ۲۵-۱۷. ۸. مقطع فرونتال از سر یک رویان ۶/۵ هفته‌ای. طاقچه‌های کامی به حالت عمود در دو سوی زبان قرار گرفته‌اند. B. نمای شکمی طاقچه‌های کامی پس از برداشتن فک پایین و زبان. به شکاف بین کام اولیه مثلثی شکل و طاقچه‌های کامی که همچنان عمودی هستند، دقت کنید.

شده، قطعه اینترماکزیلاری (intermaxillary segment) بالایی که حاوی چهار دندان پیش (incisor tooth) است و نامیده می‌شود. این ساختمان از (۱) یک جزء لبی که فیلتروم (philtrum) لب بالایی را تشکیل می‌دهد، (۲) یک جزء فک (۳) یک جزء کامی که کام اولیه (primary palate) مثلثی شکل را می‌سازد، تشکیل شده است (شکل ۲۴-۱۷). قطعه



شکل ۱۷-۲۶. مقطع فرونتال از سر یک رویان ۷/۵ هفته‌ای. زبان پایین آمده و طاقچه‌های کامی به وضعیت افقی خود رسیده‌اند. B. نمای شکمی طاقچه‌های کامی پس از برداشتن فک تحتانی و زبان. طاقچه‌ها افقی شده‌اند. به تیغه (سپتوم) بینی دقت کنید.



شکل ۱۷-۲۷. A. مقطع فرونتال از سر یک رویان ۱۰ هفته‌ای. دو طاقچه کامی با همدیگر و با تیغه (سپتوم) بینی ادغام شده‌اند. B. نمای شکمی کام. سوراخ پیشین در خط وسط، بین کام اولیه و ثانویه قرار دارد.

مسیر مایلی به سمت پایین می‌روند (شکل ۱۷-۲۵). در هفته هفتم این طاقچه‌ها صعود کرده و در بالای زبان به طور افقی به هم متصل می‌گردند و کام ثانویه (secondary palate) را ایجاد می‌کنند (شکل‌های ۱۷-۲۶ و ۱۷-۲۷).

این طاقچه‌ها در قدام به کام اولیه مثلثی شکل متصل می‌گردند و سوراخ پیشین (incisive foramen) در خط وسط نشانه‌ای بین کام اولیه و ثانویه می‌شود (شکل ۱۷-۲۷B). در همان زمان که طاقچه‌های کامی به هم متصل می‌شوند، تیغه بینی هم به سمت پایین رشد کرده و به نمای سری کام تازه تشکیل شده، متصل می‌گردد (شکل ۱۷-۲۷).

اینترماگزیلاری در امتداد بخش سری تیغه بینی (nasal septum) قرار می‌گیرد. این دیواره از برجستگی پیشانی ایجاد می‌شود.

■ کام ثانویه

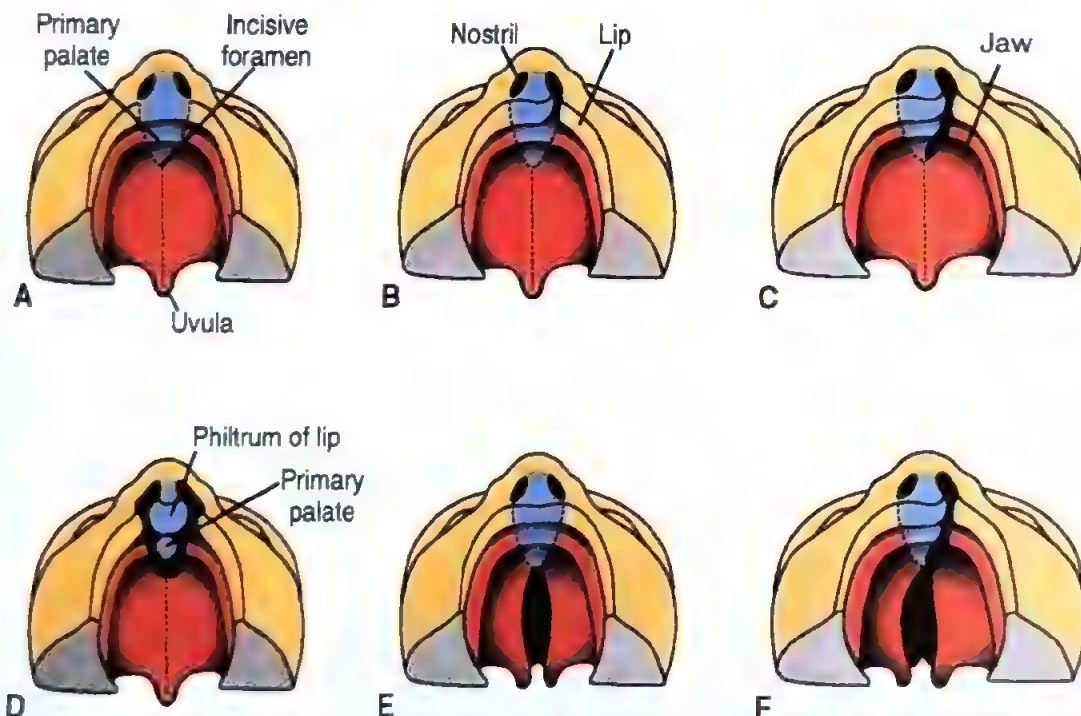
اگرچه کام اولیه از قطعه اینترماگزیلاری تشکیل می‌شود (شکل ۱۷-۲۴)، اما بخش اصلی کام نهایی به وسیله دو بیرون‌زدگی طاقچه مانند از برجستگی‌های ماگزیلاری شکل می‌گیرد. این بیرون‌زدگی‌ها که طاقچه‌های کامی (palatine shelves) نام دارند، در هفته ششم تکوین ظاهر گردیده و در طرفین زبان با

شکاف‌های صورت

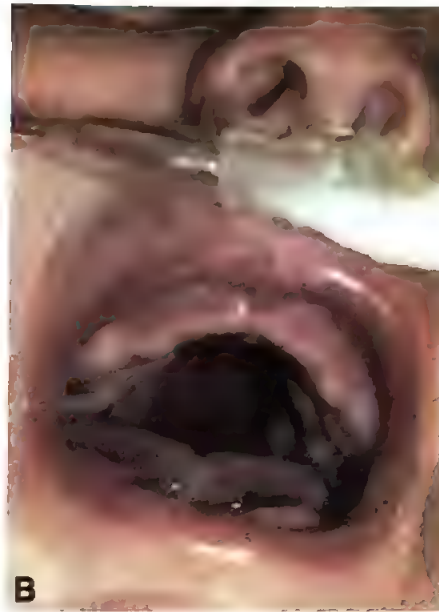
(micrognathia) می‌باشد. سومین دسته ناهنجاری‌ها، نقایصی هستند که هم در قدام و هم در خلف سوراخ پیشین قرار دارند (شکل ۲۸۴-۱۷). شدت شکاف‌های قدامی از یک شکاف کوچک در ورمیلیون (vermillion) لب که به زحمت قابل تشخیص است تا شکاف‌هایی که تا بینی ادامه دارند، متفاوت است. در موارد شدیدتر، شکاف به سطح عمیق‌تر گسترش پیدا کرده و باعث ایجاد شکاف در فک فوقانی می‌گردد. در این حالت ماگزایلا در حد فاصل دندان پیشین طرفی و دندان نیش شکافته می‌گردد (شکل ۲۹۸-۱۷). معمولاً چنین شکاف‌هایی تا سوراخ پیشین ادامه می‌یابد (شکل ۲۸۴، F-۱۷). به همین شکل، شکاف‌های خلفی از شکاف کام ثانویه کام (شکل‌های ۲۸۴-۱۷ و ۲۹۸-۱۷) تا شکاف‌های درگیر کننده فقط زبان کوچک متفاوت هستند.

سندرم *van der Woude* شایع‌ترین سندرم همراه با شکاف لب و همراه و یا بدون شکاف کام است. این سندرم به صورت اتوزومال غالب به ارث رسیده و به دلیل جهش در *INTERFERON REGULATORY FACTOR 6*

شکاف لب (cleft lip) و شکاف کام (cleft palate) نقایص شایعی هستند که باعث ایجاد ظاهر غیرطبیعی در صورت و مشکل در تکلم می‌گردند. سوراخ پیشین (incisive foramen) حد فاصل و نشانه بین ناهنجاری‌های شکافی قدامی و خلفی می‌باشد. نقص‌های موجود در جلوی سوراخ پیشین شامل شکاف لب طرفی (lateral cleft lip)، شکاف فک فوقانی (cleft upper jaw) و شکاف بین کامل اولیه و کام ثانویه (شکل‌های ۲۸۴B-D و ۲۹۸-۱۷) است. این نقایص به علت عدم اتصال یا اتصال ناقص برجستگی ماگزایلا، برجستگی بینی داخلی در یک یا دو طرف ایجاد می‌گردد. ناهنجاری‌هایی که در خلف سوراخ پیشین قرار دارند شامل شکاف کام (ثانویه) و شکاف زبان کوچک (cleft uvula) می‌باشند (شکل‌های ۲۸۴E و ۲۹۸B-۱۷). شکاف کام در اثر عدم ادغام شدن طاقچه‌های کامی به یکدیگر رخ می‌دهد. این امر علل مختلفی دارد که شامل کوچکی طاقچه‌ها، عدم صعود و بالا نرفتن طاقچه‌ها، فقط مهار فرآیند ادغام و یا پایین نیامدن زبان از بین طاقچه‌ها به علت کوچکی چانه



شکل ۲۸ ۱۷ نمای شکمی کام، لثه، لب و بینی. A. طبیعی. B. شکاف لب یک‌طرفه که تا بینی امتداد یافته است. C. شکاف یک‌طرفه که لب و فک را درگیر کرده و تا سوراخ پیشین رسیده است. D. شکاف دوطرفه لب و فک. E. شکاف کام منفرد. F. شکاف کام همراه با شکاف لب قدامی یک‌طرفه.

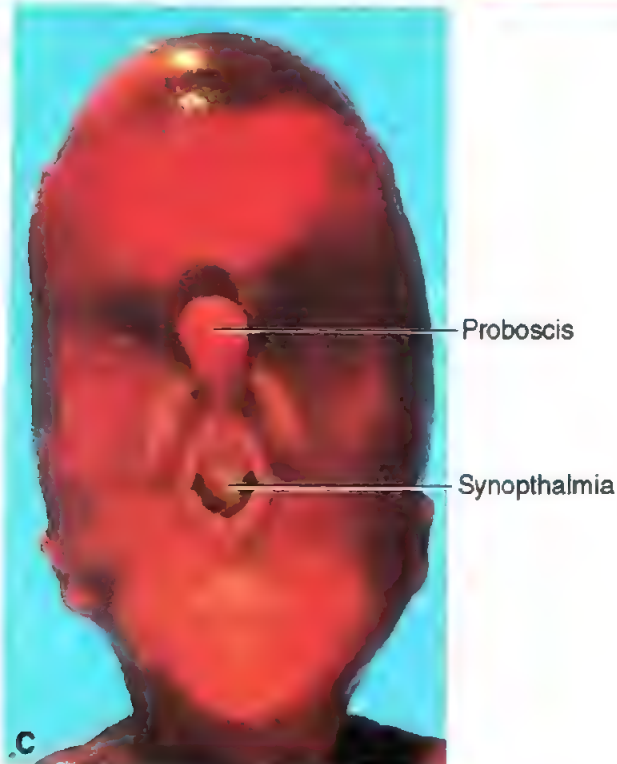
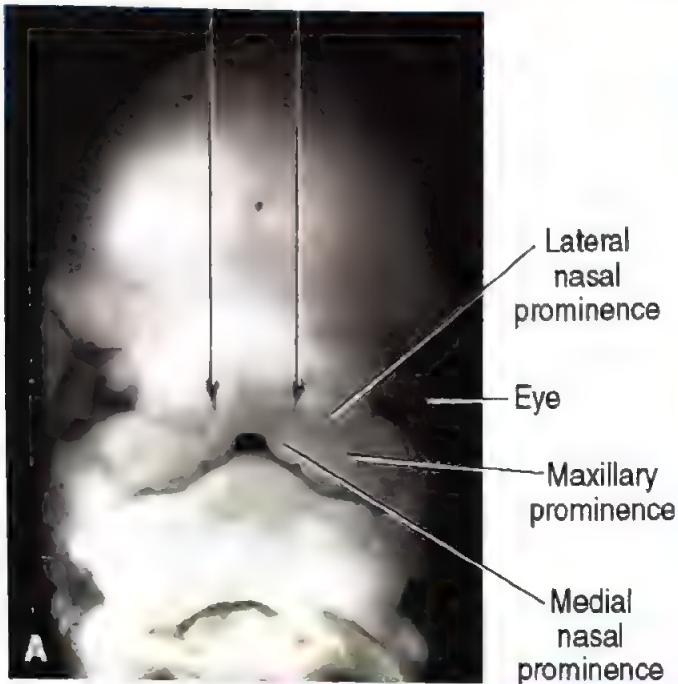


شکل ۲۹ ۱۷ ۱. شکاف لب دوطرفه (با شکل ۲۸D مقایسه کنید). B. شکاف کام (با شکل ۲۸E مقایسه کنید). C. شکاف مایل صورت (به مطلب «ناودان بینی - اشکی» مراجعه کنید؛ شکل های ۲۲A و ۲۲C را نیز ببینید). D. شکاف لب در خط میانی.

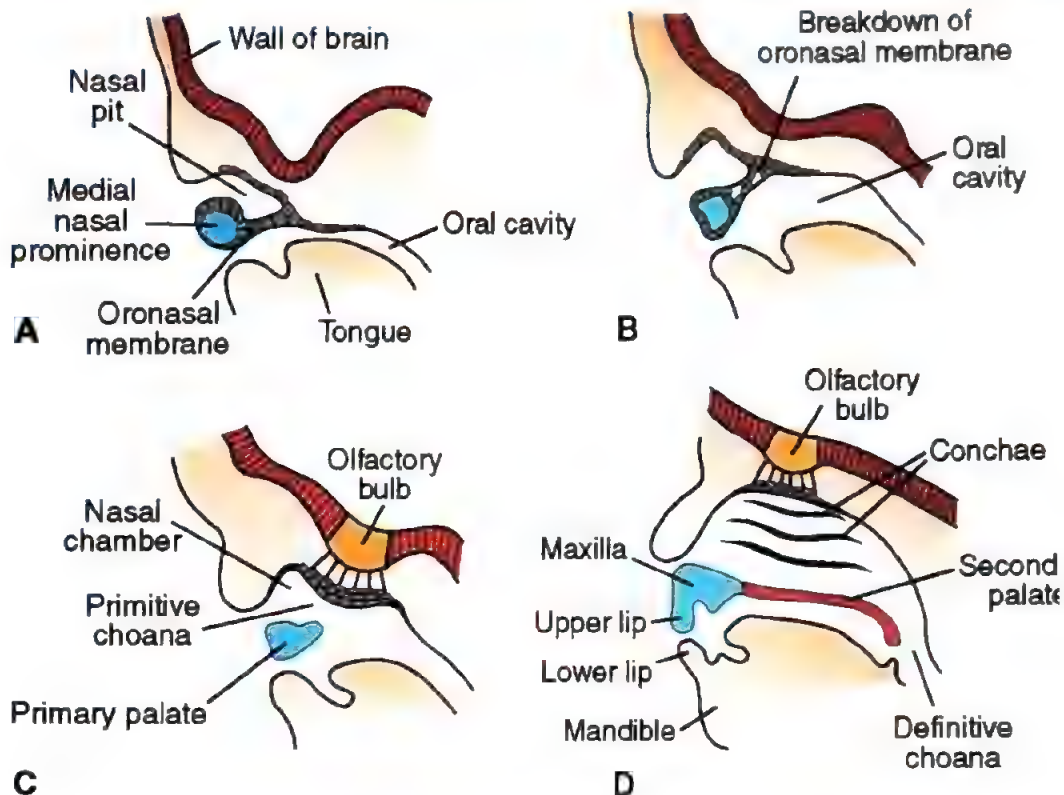
شکاف میانی (در خط وسط) لب (median [midline] cleft lip)
 یک ناهنجاری نادر است که در اثر عدم ادغام ناقص برجستگی های بینی داخلی در خط وسط رخ می دهد (شکل های ۲۹D و ۳۰A,B). نوزادان دارای شکاف خط وسط معمولاً دچار مشکلات شناختی (cognitive impairment) هستند و ممکن است دچار ناهنجاری های مغزی (طیفی از نقصان ساختارهای خط وسط) باشند. ممکن است نبود ساختارهای خط وسط به حدی شدید باشد که موجب ادغام شدن بطن های طرفی با هم [هولوپروزنسفال (holoprosencephaly)] شود (شکل

(IRF6؛ 1p32-41) رخ می دهد. این ژن در لبه داخلی (ادغام شونده) طاقچه های کامی بیان می شود. به طور قابل توجهی، ۸۸ درصد نوزادان مبتلا در لب تحتانی خود حفره (pit) دارند و در ۶۴ درصد افراد مبتلا، این مورد تنها ناهنجاری موجود است.

شکاف های مایل صورت (oblique facial clefts) در اثر ادغام نشدن برجستگی ماگزیلاری با برجستگی بینی طرفی متناظر خود در امتداد خط ناودان بینی - اشکی رخ می دهند (شکل ۲۳A,C). در این حالت معمولاً مجرای اشکی - بینی در سطح صورت مشاهده می شود (شکل ۲۹C).



شکل ۱۷-۳۰ فتوگراف‌های نشان‌دهنده تکوین طبیعی و غیرطبیعی ساختارهای خط وسط صورت و مغز. A. صورت طبیعی یک رویان در آغاز هفته هفتم. به فاصله بین سوراخ‌های بینی (خطوط عمودی) و نیز فاصله بین برجستگی‌های بینی داخلی دقت کنید. B. صورت یک نوزاد با شکاف لب در خط وسط. در این مورد، بافت کافی برای پر کردن فضای بین برجستگی‌های بینی داخلی در خط وسط وجود ندارد. C. صورت یک نوزاد مبتلا به هولوپروانسفالی که به وسیله نقص شدید در بافت خط وسط مشخص می‌شود به طوری که چشم‌ها به هم متصل شده‌اند (سین‌افتالمی) و یک خرطوم (proboscis) با یک حفره بینی منفرد در اثر اتصال برجستگی‌های بینی خارجی، ایجاد شده است. لب بالا در اثر اتصال برجستگی‌های ماگزیلاری ایجاد می‌شود. سر باریک است و مغز احتمالاً یک بطن دارد (هولوپروانسفالی) که به علت نبود ساختارهای خط وسط دو بطن طرفی به هم متصل شده‌اند. این حالت ممکن است در اثر جهش در ژن *SHH* (ژنی که در شکل‌گیری خط وسط نقش دارد) به علت تغییر بیوستتر کلسترول ایجاد شود و یا با قرارگیری مادر در برابر عوامل تراتوژن (مثل الکل) در هفته سوم تکوین ایجاد شود (فصل ۱۸ را ببینید).



شکل ۳۱-۱۷. A. مقطع سائیتال از گودی بینی و لبه پایینی برجستگی بینی داخلی یک رویان شش هفته‌ای. حفره بینی ابتدایی توسط غشای دهانی - بینی از حفره دهان جدا می‌شود. B. مقطع مشابه شکل A که از بین رفتن غشای دهانی - بینی را نشان می‌دهد. C. تصویری از یک رویان ۷ هفته‌ای با حفره بینی ابتدایی که مستقیماً با حفره دهانی مرتبط است. D. مقطع سائیتال از صورت یک رویان ۹ هفته‌ای که جدا شدن حفرات بینی و دهانی نهایی را توسط کام اولیه و ثانویه نشان می‌دهد. کوآناهای (سوراخ‌های خلفی بینی) نهایی در محل اتصال حفره دهان با حلق قرار دارند.

مورد در هر ۱۵۰۰ تولد) است و عمدتاً در جنس مؤنث (۵۵ درصد) اتفاق می‌افتد، در جنس مؤنث طاقچه‌های کامی تقریباً یک هفته دیرتر نسبت به جنس مذکر ادغام می‌شوند. این امر دلیل بیشتر بودن میزان شکاف کام در زنان نسبت به مردان را توجیه می‌کند.

دلایل شکاف کام با یا بدون شکاف لب به خوبی مشخص نشده است. برخی موارد سندرمی هستند و همراه با سندرم‌ها و ژن‌های خاصی می‌باشند. موارد دیگر سندرمی نیستند اما همراه با برخی از ژن‌های مشابه که سندرم ایجاد می‌کنند، می‌باشند. از این ژن‌ها می‌توان به *IRF6* (سندرم van der Woude) و *MSX1* اشاره کرد. دلایل دیگر شامل در معرض ترکیبات تراتوژنیک (مثل داروهای ضد تشنج در خصوص اسید والپروئیک) قرار گرفتن است. همچنین سیگار کشیدن در دوران بارداری خطر داشتن نوزادی مبتلا به شکاف‌های دهانی - صورتی را افزایش می‌دهد.

C ۳۰-۱۷). این نقایص در مراحل بسیار ابتدایی تکوین و در ابتدای نورولاسیون (روزهای ۱۹ تا ۲۱)، هنگامی که خط وسط مغز قدامی در حال تشکیل است، رخ می‌دهد (فصل ۱۸ را ببینید).

علت اکثر موارد شکاف لب با یا بدون شکاف کام، چندعاملی هستند. این اختلالات به این شکل طبقه‌بندی می‌شوند: (۱) شکاف لب با یا بدون شکاف کام و (۲) شکاف کام که به طور اتیولوژی (علت‌شناختی) و پاتوژنتیک مجزا است. شکاف لب با یا بدون شکاف کام (تقریباً ۱ مورد در هر ۷۰۰ تولد) اکثراً در جنس مذکر (۶۵ درصد) اتفاق می‌افتد و شیوع آن در بین جمعیت‌های مختلف متفاوت است و شیوع آن در بین جمعیت‌های مختلف متفاوت است. شیوع این حالت در آسیایی‌ها و بومیان آمریکا بیشترین میزان (۳/۵ مورد در هر ۱۰۰۰ تولد) و در آمریکایی - آفریقایی‌ها کمترین میزان (۱ مورد در هر ۱۰۰۰ تولد) را دارد. میزان شیوع شکاف کام مجزا، کمتر از شکاف لب (۱)

■ **حفرات بینی**

یک لایه درونی به نام اپی‌تلیوم دندانی درونی (inner dental epithelium) و یک هسته مرکزی از بافت سست نامنظم به نام شبکه ستاره‌ای (stellate reticulum) تشکیل شده است. مزانشیم که از ستیغ عصبی در محل دنداندار شدن (indentation) [جایی که جوانه دندانی به سمت داخل جهت ایجاد کلاهدک دندانهای اینواژینه و فرورفته شده است] منشأ می‌گیرد، پاپیلای دندانی (dental papilla) را می‌سازد (شکل ۱۷-۳۲B).

با رشد کلاهدک دندانی و عمیق‌تر شدن محل دندان شدن، دندان زنگوله‌ای شکل می‌شود. به این مرحله، مرحله زنگوله‌ای (bell stage) گفته می‌شود (شکل ۱۷-۳۲C). سلول‌های مزانشیم پایلا که در مجاورت لایه (اپی‌تلیوم) دندانی درونی هستند، به ادونتوبلاست‌ها (odontoblasts) که بعداً عاج (dentin) را می‌سازند، تمایز می‌یابند. به دلیل ضخیم شدن لایه عاج، ادونتوبلاست‌ها به سمت پاپیلای دندانی عقب‌نشینی کرده و از خود یک زائده سیتوپلاسمی نازک به نام زائده دندانی (dental process) در عاج بر جای می‌گذارند (شکل ۱۷-۳۲D). لایه ادونتوبلاست‌ها در طول عمر دندان باقی مانده و به طور پیوسته، پیش‌عاج (predentin) را می‌سازد. سلول‌های باقی‌مانده پاپیلای دندانی، پالپ (pulp) دندان را می‌سازند (شکل ۱۷-۳۲D).

در این زمان، سلول‌های اپی‌تلیومی اپی‌تلیوم دندانی درونی به آمبلوبلاست‌ها (ameloblasts) یا سازنده‌های مینا (enamel formers) تمایز می‌یابند. این سلول‌ها، منشورهای مینایی (enamel prisms) طولی می‌سازند که بر روی عاج دندان رسوب می‌کنند (شکل ۱۷-۳۲D). علاوه بر این یک گروه از این سلول‌ها در اپی‌تلیوم دندانی درونی، گره مینایی (enamel knot) را شکل می‌دهند که تکوین دندان اولیه را تنظیم می‌کند (شکل ۱۷-۳۲B).

مینا در ابتدا در رأس دندان ته‌تشن شده و از آنجا به سمت گردن دندان پایین می‌آید. هنگامی که مینا ضخیم می‌گردد، آمبلوبلاست‌ها به سمت شبکه ستاره‌ای عقب‌نشینی می‌کنند. در اینجا این سلول‌ها از بین رفته و یک غشای نازک موقتی به نام کوتیکل دندانی (dental cuticle) را بر روی سطح مینا ایجاد می‌کنند. بعد از ظاهر شدن دندان، این غشا به تدریج ناپدید می‌گردد.

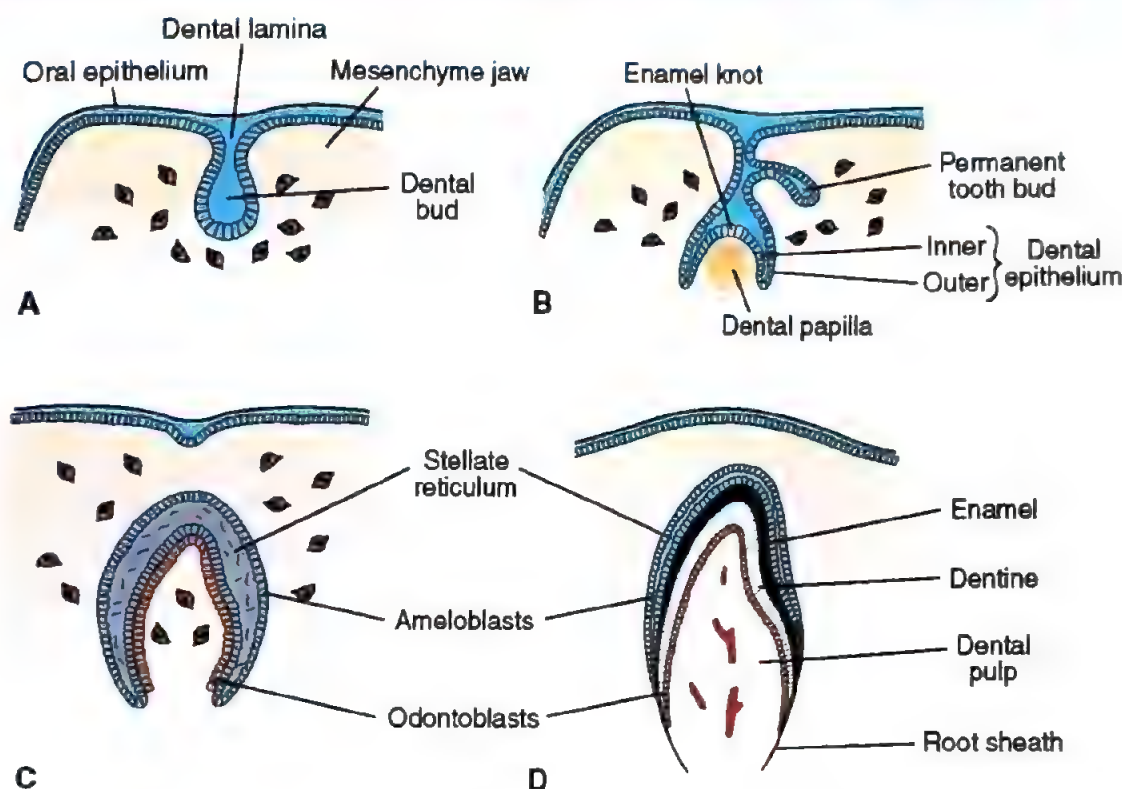
شکل‌گیری ریشه (root) دندان هنگامی که لایه‌های اپی‌تلیالی دندانی به مزانشیم زیر خود رسوخ کرده و غلاف

در طی هفته ششم، گودی‌های بینی بسیار عمیق می‌شوند. علت این امر تا حدی مربوط به رشد برجستگی‌های اطراف بینی و تا حدی مربوط به نفوذ گودی به مزانشیم زیرین است (شکل ۱۷-۳۱A). در ابتدا، غشای دهانی - بینی (oronasal membrane) گودی‌های بینی را از راه سوراخ‌های تازه تشکیل شده به نام کوآناهای ابتدایی (primitive choanae)، از حفره دهان ابتدایی جدا می‌کند (شکل ۱۷-۳۱C).

کوآناها (سوراخ‌های خلفی بینی) در دو طرف خط وسط و بلافاصله پشت کام اولیه قرار گرفته‌اند. بعداً با تشکیل کام ثانویه و تکوین بیشتر حفره‌های بینی ابتدایی (شکل ۱۷-۳۱D)، کوآناهای نهایی (definitive choanae) در محل اتصال حفره بینی و حلق قرار می‌گیرند. سینوس‌های هوایی اطراف بینی (paranasal air sinuses) به صورت دیورتیکولوم‌هایی از دیواره طرفی بینی منشأ می‌گیرند و به درون استخوان فک بالا (ماگزایلا)، پرویزنی (اتموئید)، پیشانی (فرونتال) و گونه‌ای (زیگوما) گسترش می‌یابند. این سینوس‌ها در هنگام بلوغ به حداکثر اندازه خود می‌رسند و در شکل‌دهی نهایی صورت نقش دارند.

■ **دندان‌ها**

شکل صورت نه تنها در اثر گسترش سینوس‌های هوایی اطراف بینی تعیین می‌گردد، بلکه رشد ماگزایلا و مندیبل برای جا دادن دندان‌ها نیز در تعیین شکل آن مؤثر است. دندان‌ها از برهم‌کنش اپی‌تلیومی - مزانشیمی بین اپی‌تلیوم پوشاننده دهان و مزانشیم زیر آن که منشأ ستیغ عصبی دارد، به وجود می‌آیند. در هفته ششم تکوین، لایه قاعده‌ای (basal layer) اپی‌تلیوم پوشاننده حفره دهان، یک ساختار C شکل به نام تیغه دندانی (dental lamina) در امتداد فک بالا و فک پایین ایجاد می‌کند. این تیغه بعداً به تعدادی جوانه دندانی (dental bud) تبدیل می‌گردد (شکل ۱۷-۳۲A). در هر فک ۱۰ عدد از این جوانه‌ها وجود دارد که پیش‌سازهای اجزای اکتودرمی دندان‌ها هستند. بعد از مدت زمان کمی، سطح عمقی این جوانه‌ها اینواژینه شده و مرحله کلاهدکی (cap stage) تکوین دندان را به وجود می‌آورند (شکل ۱۷-۳۲B). این کلاهدک از یک لایه بیرونی به نام اپی‌تلیوم دندانی بیرونی (outer dental epithelium) و



شکل ۳۲-۱۷. شکل‌گیری دندان‌ها در مراحل متوالی تکوین. A. مرحله جوانه‌ای؛ هشت هفته‌گی. B. مرحله کلاهکی؛ ده هفته‌گی. C. مرحله زنگوله‌ای، سه ماهگی. D. شش ماهگی.

اپی‌تلیالی ریشه (epithelial root sheath) را شکل می‌دهد، آغاز می‌شود (شکل ۳۲D-۱۷). سلول‌های پایلای

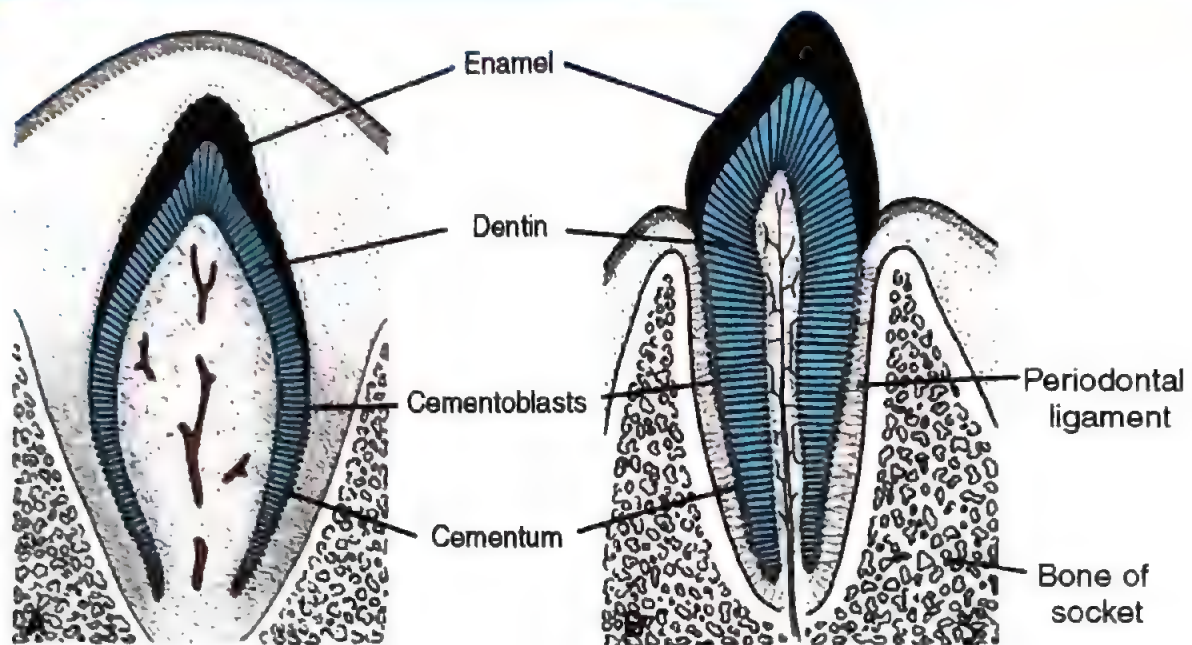
دندانی، یک لایه عاج تولید می‌کنند به طوری که این لایه در امتداد عاج تاج (crown) دندان می‌باشد (شکل ۳۳-۱۷). هر چه عاج بیشتر ته‌نشین می‌شود، فضای پولپ کوچک‌تر شده و در نهایت کانالی حاوی عروق خونی و اعصاب دندان تشکیل می‌شود.

سلول‌های مزانشیمی در سطح بیرونی دندان و در تماس با عاج ریشه به سمنتوبلاست‌ها (cementoblasts) تمایز می‌یابند (شکل ۳۳A-۱۷). این سلول‌ها یک لایه نازک از سیمان (cementum) که یک نوع استخوان ویژه است را می‌سازند. در خارج لایه سیمانی، سلول‌های مزانشیمی، رباط دور دندانی (periodontal ligament) را به وجود می‌آورند (شکل ۳۳-۱۷). این رباط دندان را به طور محکم در جای خود نگه داشته و به صورت یک ضربه‌گیر عمل می‌کند.

طویل شدن ریشه دندان باعث می‌شود که تاج به تدریج از میان لایه‌های بافتی رویی به درون حفره دهان حرکت کند (شکل ۳۳B-۱۷). رویش و ظاهر شدن دندان‌های موقت

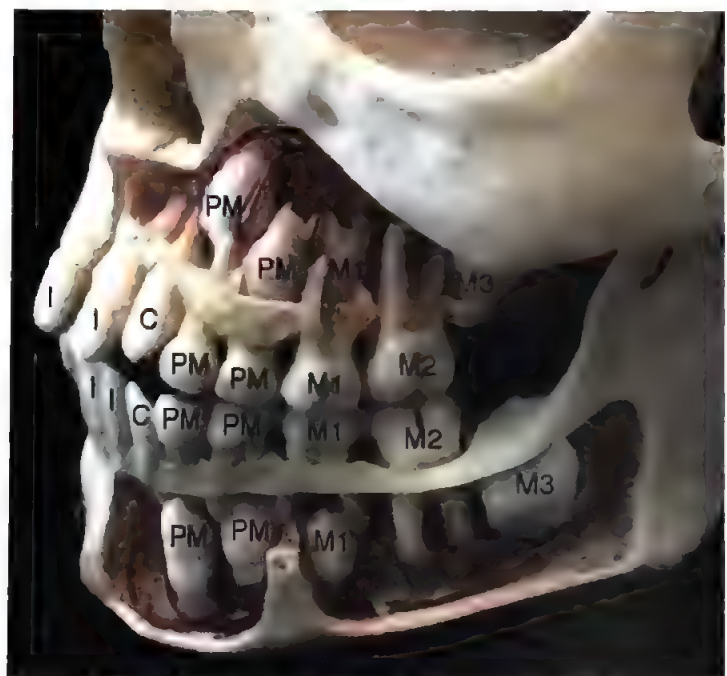
دندان‌ها فقط در مهره‌داران و به موازات ظهور تکاملی (evolutionary appearance) ستیغ عصبی وجود دارند. تکوین دندان یک مثال کلاسیک از برهم‌کنش بین اپی‌تلیوم و مزانشیم است و در اینجا این برهم‌کنش بین اپی‌تلیوم رویی و مزانشیم مشتق از ستیغ عصبی در زیر آن رخ می‌دهد. تنظیم

■ تنظیمات مولکولی تکوین دندان



شکل ۱۷-۳۳. A. دندان بلافاصله قبل از تولد. B. دندان پس از جوانه زدن.

شکل ۱۷-۳۴. جایگزینی دندان‌های شیری با دندان‌های دائمی در یک کودک از نمای قدامی-طرفی. I: دندان پیشین، C: دندان نیش، PM: دندان آسیاب کوچک، M1، M2 و M3: دندان‌های آسیاب اول، دوم و سوم.



Left anterolateral view

MSX1 و **MSX2** است که در یک مسیر پیچیده برای تکوین و تمایز هر دندان با هم تعامل دارند. همچنین به نظر می‌رسد که دندان‌ها دارای یک مرکز پیام‌رسانی هستند که هماهنگ کننده (organizer) تکوین دندان‌ها است. این حالت بسیار شبیه به فعالیت گره اولیه در طی روند گاسترولاسیون می‌باشد (فصل ۵ را ببینید). این ناحیه هماهنگ کننده، گره میانی (enamel knot) نام دارد و به نظر می‌رسد که یک ناحیه مشخص از

الگو و سازمان‌دهی دندان از دندان‌های پیش (incisors) تا دندان‌های آسیاب بزرگ (molars)، حاصل بیان ترکیبی ژن‌های **HOX** در مزانشیم است. در رابطه با تکوین هر دندان، اپی‌تلیوم، تمایز را تا مرحله جوانه‌زدن (bud stage) عهده‌دار است و از آن به بعد این عملکرد تنظیمی به مزانشیم منتقل می‌گردد. پیام‌های تکوین شامل عوامل رشد (**WNT**، **BMP** ها و **FGF** ها)، عامل ترشح شده **SHH** و عوامل رونویسی مثل

نکات بالینی

ناهنجاری‌های دندان

دندان‌های نوزادی (natal teeth) به دندان‌هایی اطلاق می‌گردد که پیش از تولد رویش کرده باشند و معمولاً دندان‌های پیشین فک تحتانی درگیر هستند. ممکن است این دندان‌ها شکل‌های غیر معمول و مینای کم داشته باشند. ممکن است دندان‌ها از نظر تعداد، شکل و اندازه غیرطبیعی باشند. احتمال دارد رنگ دندان‌ها در اثر مواد خارجی مثل **تتراسایکلین‌ها (tetracyclines)** تغییر کند. ممکن است مینای دندان‌ها کم باشد که این حالت معمولاً در اثر کمبود ویتامین D (راشی‌تسم [rickets]) ایجاد می‌گردد. عوامل زیادی از جمله عوامل ژنتیکی و محیطی، تکوین دندان را تحت تأثیر قرار می‌دهند.

ایپیتلیوم در نوک جوانه‌های دندانی است. سپس در مرحله کلاهکی، این سلول‌ها بزرگ شده و یک گروه بسیار به هم فشرده از سلول‌ها را ایجاد می‌کند. اما در انتهای مرحله کلاهکی این گروه از سلول‌ها دچار آپوپتوزیس (مرگ سلولی) شده و ناپدید می‌گردد (شکل ۳۲B-۱۷). گره مینایی در زمان کوتاهی که وجود دارد، *FGF4*، *SHH* و *BMP2* و *BMP4* را بیان می‌کند. *FGF4* احتمالاً تنظیم خارج شدن و رشد به بیرون کاسپ‌های (cusps) دندان‌ها را بر عهده دارد. البته *BMP4* در رشد به بیرون اندام [تولید شده توسط ستیغ اکتودرمی رأسی (AER)] نیز شرکت می‌کند. البته به نظر می‌رسد *BMP4* زمان آپوپتوز سلول‌های گره (knot cells) را تنظیم می‌کند.

خلاصه

قوس‌های حلقی (برانشیال) از ستون‌هایی از جنس بافت مزانشیمی تشکیل شده‌اند. این قوس‌ها به وسیله بن‌بست‌ها و شکاف‌های حلقی از هم جدا شده‌اند و شکل معمول سر و صورت را در هفته چهارم ایجاد می‌کنند (شکل ۳-۱۷). هر قوس دارای شریان (شکل ۴-۱۷)، عصب مغزی (شکل ۷-۱۷)، بخش عضلانی و ستون غضروفی یا بخش اسکلتی مربوط به خود می‌باشد (شکل‌های ۸-۱۷ و ۹-۱۷؛ جدول ۱-۱۷). اندودرم بن‌بست‌های حلقی به تعدادی از غدد درون‌ریز و بخشی از گوش میانی تبدیل می‌شود. بن‌بست‌ها نیز به نوبه خود اجزای زیر را می‌سازند: (۱) حفره گوش میانی و لوله شنوایی

(بن‌بست اول)، (۲) داربست (استرومای) لوزه کامی (بن‌بست دوم)، (۳) غدد پاراتیروئید تحتانی و تیموس (بن‌بست سوم) و (۴) غدد پاراتیروئید فوقانی و جسم اولتیموبرونشیال (بن‌بست‌های چهارم و پنجم) (شکل ۱۰-۱۷).

شکاف‌های حلقی ساختاری موقتی بوده و ناپدید می‌شوند. اولین شکاف در اثر رشد زیاد قوس حلقی دوم (زمانی که این قوس بخش عمده گوش خارجی را می‌سازد) مسدود می‌شود. شکاف‌های حلقی دوم، سوم و چهارم در اثر رشد رو به پایین قوس حلقی دوم که روی قوس‌های حلقی سوم و چهارم را پوشانده و در بخش تحتانی گردن با ستیغ اپی‌کاردیال ادغام می‌شود، مسدود می‌گردند. در برخی موارد، بقایای این شکاف‌ها به صورت کیست‌ها و/یا فیستول‌های گردنی باقی می‌مانند.

سازماندهی و الگوی اجزای اسکلتی قوس‌های حلقی به وسیله بیان ژن در اندودرم بن‌بست‌های حلقی تنظیم می‌گردد. این روند شامل یک پیام‌رسانی اپی‌تلیومی - مزانشیمی است که در آن اندودرم بن‌بست‌ها پیام خود را به بافت هدف یعنی مزانشیم می‌فرستند. بیان ژن مزانشیمی در ابتدا توسط عوامل رونویسی حاوی بخش هومو (hoemodomain) [ژن‌های *OTX2* و *HOX*] که با مهاجرت سلول‌های ستیغ عصبی به قوس‌های حلقی می‌رسند، تعیین می‌گردد. سلول‌های ستیغ قسمت دمی مغز میانی و از قطعاتی در مغز خلفی به نام **رومبومرها** منشأ می‌گیرد. این ژن‌ها به پیام‌های اندودرمی پاسخ داده و نوع جزء اسکلتی که ساخته می‌شود، را تعیین می‌کنند.

غده تیروئید از تکثیر اپی‌تلیوم کف زبان ایجاد شده و در طی روند تکوین، تا موقعیت نهایی خود در مقابل حلقه‌های نای نزول می‌کند.

جفت برجستگی‌های ماگزیلاری و مندیبولار و برجستگی پیشانی - بینی اولین برجستگی‌های ناحیه صورت هستند. در ادامه، برجستگی‌های بینی داخلی و طرفی در اطراف پلاکودهای بینی بر روی برجستگی پیشانی - بینی تشکیل می‌گردند. همه این ساختارها اهمیت زیادی دارند، زیرا آنها با اتصال و رشد ویژه، اندازه و یکپارچگی مندیبل، لب بالا، کام و بینی را تعیین می‌کنند (جدول ۳-۱۷). تشکیل لب بالا در نتیجه اتصال دو برجستگی ماگزیلاری با دو برجستگی بینی داخلی صورت می‌گیرد (شکل‌های ۲۲-۱۷ و ۲۳-۱۷). قطعه اینترماگزیلاری در نتیجه ادغام شدن دو برجستگی بینی داخلی در خط وسط ایجاد می‌گردد. این قطعه از (۱) فیلتروم، (۲) جزء فک فوقانی که حاوی چهار دندان پیشین است و (۳) جزء کامی که کام اولیه

جای دندان‌های شیری را خواهند گرفت، در ماه سوم تکوین ایجاد می‌شوند (شکل ۳۴-۱۷).

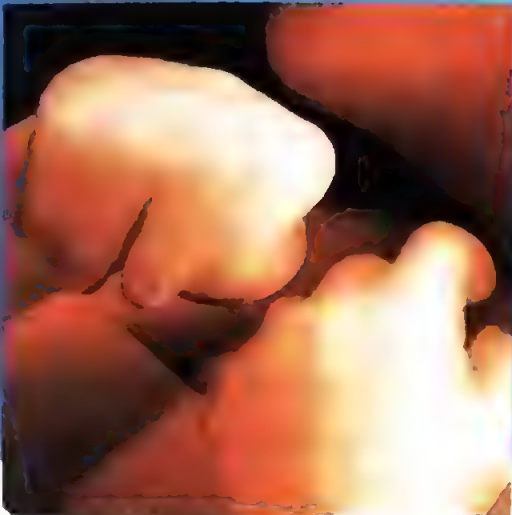
□ پرسش‌ها

۱. چرا سلول‌های ستیغ عصبی در تکوین سر و صورت مهم هستند؟
۲. به عنوان یک مشاور برای کودکی با مشخصات مندیبل بسیار کوچک، گوش‌هایی که در دو طرف به صورت دو برآمدگی کوچک هستند، با سابقه چند دوره پنومونی و همچنین اندازه کوچک نسبت به سن چه تشخیصی می‌دهید و چه احتمالاتی درباره علت این ناهنجاری‌ها دارید؟
۳. کودکی مبتلا به شکاف میانی لب متولد شده است. آیا شما نسبت به ناهنجاری‌های دیگر در این کودک نگران هستید؟
۴. کودکی با یک برآمدگی در خط وسط و زیر قوس استخوان هیوئید نزد شما آمده است. این برآمدگی چه چیزی می‌تواند باشد و پایه و منشأ جنین‌شناسی آن چیست؟

مثلثی شکل را می‌سازد، تشکیل شده است. بینی از (۱) برجستگی پیشانی - بینی که پل بینی را می‌سازد، (۲) برجستگی بینی داخلی که ستیغ و نوک بینی را ایجاد می‌کند و (۳) برجستگی‌های بینی طرفی که پره‌های بینی را شکل می‌دهند، ایجاد می‌گردد (شکل ۲۳-۱۷). ادغام شدن طاقچه‌های کامی که از برجستگی‌های ماگزیلاری شکل می‌گیرند، کام سخت (ثانویه) و کام نرم را ایجاد می‌کند. یک سری از بدشکلی‌های شکافی در نتیجه اتصال نسبی یا ناقص این بافت‌های مزانشیمی ایجاد می‌گردند که ممکن است حاصل عوامل ارثی یا دارویی (دی‌فنیل هیدانتوئین) باشند.

شکل صورت افراد بالغ تحت تأثیر تکوین سینوس‌های اطراف بینی، شاخک‌های بینی و دندان‌ها است. دندان‌ها از برهم‌کنش اپی‌تلیومی - مزانشیمی بین اپی‌تلیوم دهان و مزانشیم مشتق از ستیغ عصبی تکوین می‌یابند. مینای دندان توسط آملوبلاست‌ها ساخته می‌شود (شکل‌های ۳۲-۱۷ و ۳۳-۱۷). مینا بر روی لایه ضخیمی از عاج تولید شده توسط ادونتوبلاست‌ها [مشتق شده از ستیغ عصبی]، قرار می‌گیرد. سیمان به وسیله سمنتوبلاست‌ها که یکی دیگر از مشتقات مزانشیمی در ریشه دندان هستند، ساخته می‌شود. دندان‌های اولیه (دندان‌های شیری یا دندان‌های موقت) ۶ تا ۲۴ ماه پس از تولد ظاهر می‌شوند. دندان‌های نهایی یا دائمی که در آینده

دستگاه عصبی مرکزی



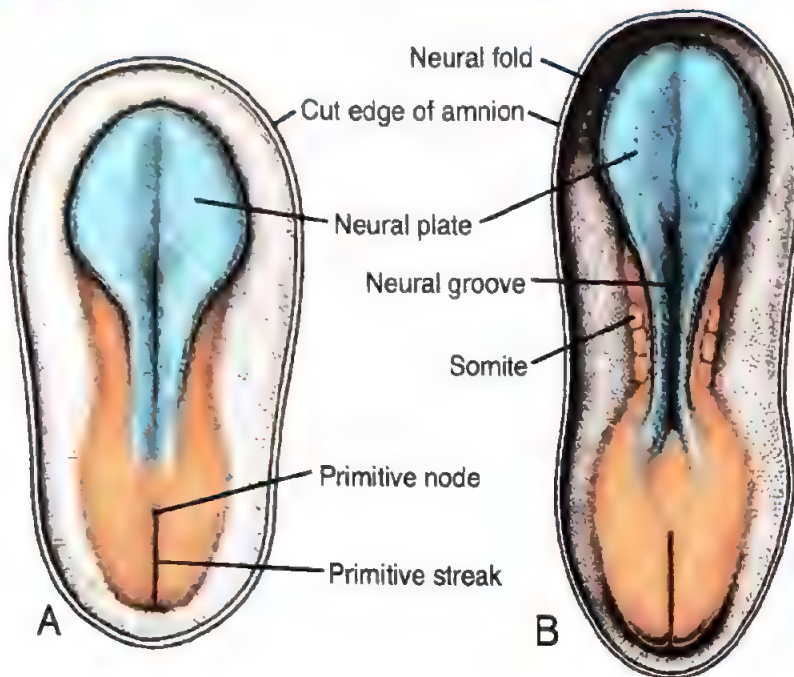
(forebrain)، (۲) مزنسفالون (mesencephalon) یا مغز میانی (۳) رومبنسفالون (midbrain) و (hindbrain) (۱) خمیدگی (rhombencephalon) یا مغز خلفی (cervical flexure) در محل اتصال مغز خلفی و نخاع و (۲) خمیدگی سری (cephalic flexure) در ناحیه مغز میانی (شکل ۱۸-۴).

در هفته ۵ تکوین، وزیکل‌های مغزی اولیه به ۵ وزیکل مغزی ثانویه (secondary brain vesicle) تمایز می‌یابند: پروزنسفالون، تلنسفالون (telencephalon) و دینسفالون (diencephalon) را به وجود می‌آورد؛ مزنسفالون به همان شکل باقی می‌ماند و رومبنسفالون نیز متنسفالون (metencephalon) و میلنسفالون (myelencephalon) را به وجود می‌آورد (شکل ۱۸-۵). یک ناودان و شیار عمیق به نام تنگه رومبنسفالیک (rhombencephalic isthmus)، مزنسفالون را از متنسفالون جدا می‌کند. خم پلی (pontine flexure) نیز مرز بین متنسفالون و میلنسفالون را تعیین می‌کند (شکل ۱۸-۵). هر وزیکل ثانویه بخش متفاوتی از مغز را می‌سازد. مشتقات اصلی این وزیکل‌ها در شکل ۱۸-۵ نشان داده شده‌اند و شامل تلنسفالون (نیمکره مغزی [cerebral hemispheres]، دینسفالون (وزیکل بینایی [optic vesicle]، تالاموس [thalamus]، هیپوتالاموس [hypothalamus]، هیپوفیز یا غده رهبر [pituitary gland]، مزنسفالون (کولیکوس‌های قدامی یا بینایی [anterior or visual colliculi] و کولیکولوس‌های خلفی یا شنوایی [posterior or auditory colliculi])، متنسفالون (مخچه [cerebellum] و پل مغزی [pons]) و

دستگاه عصبی مرکزی (central nervous system: CNS) در آغاز هفته سوم به شکل صفحه‌ای دمپایی شکل از اکتودرم ضخیم شده به نام صفحه عصبی (neural plate) [در حقیقت یک پلاکود بزرگ است]، در وسط پشت رویان در جلوی گره ابتدایی پدیدار می‌شود. کناره‌های طرفی این صفحه به زودی برآمده شده و چین‌های عصبی (neural folds) را می‌سازند (شکل ۱۸-۱).

در مراحل بعدی تکوین، چین‌های عصبی برآمده‌تر شده و در خط وسط به هم می‌رسند و در نهایت برای ساخت لوله عصبی (neural tube) با هم جوش می‌خورند (شکل‌های ۱۸-۲ و ۱۸-۳). جوش خوردن در ناحیه گردنی شروع شده و در هر دو جهت سری و دمی پیش می‌رود (شکل ۱۸-۳A). با آغاز جوش خوردن، انتهای باز لوله عصبی، نوروپورهای سری و دمی [که با حفره آمیوبوتیک زیرین ارتباط دارند] را ایجاد می‌کنند (شکل ۱۸-۳B). بسته‌شدن نوروپور سری در محل بسته‌شدن اولیه در ناحیه گردنی (شکل ۱۸-۳A) و در ناحیه‌ای در مغز قدامی که در آینده ساخته خواهد شد، در جهت سری پیش می‌رود. بسته‌شدن در این قسمت از مغز قدامی در جهت سری پیشرفت کرده و سری‌ترین بخش لوله عصبی را می‌بندد. بسته‌شدن در جهت دمی نیز از این محل صورت گرفته و تا محل بسته‌شدن اولیه ناحیه گردنی می‌رسد (شکل ۱۸-۳B). بسته‌شدن نهایی نوروپور سری در مرحله ۱۸ تا ۲۰ سومیتی (روز ۲۵) رخ می‌دهد. بسته‌شدن نوروپور دمی تقریباً ۳ روز دیرتر اتفاق می‌افتد.

در انتهای سری لوله عصبی سه اتساع به نام وزیکل‌های مغزی اولیه (primary brain vesicles) ایجاد می‌شوند: (۱) پروزنسفالون (prosencephalon) یا مغز قدامی



شکل ۱۸-۱. A. نمای پشتی یک رویان در مرحله پیش سومیتی تقریباً ۱۸ روزه. آمنیون برداشته شده و صفحه عصبی به وضوح قابل رؤیت است. **B.** نمای پشتی تقریباً در روز ۲۰. به سومیت‌ها و شیار عصبی و چین‌های عصبی توجه کنید.

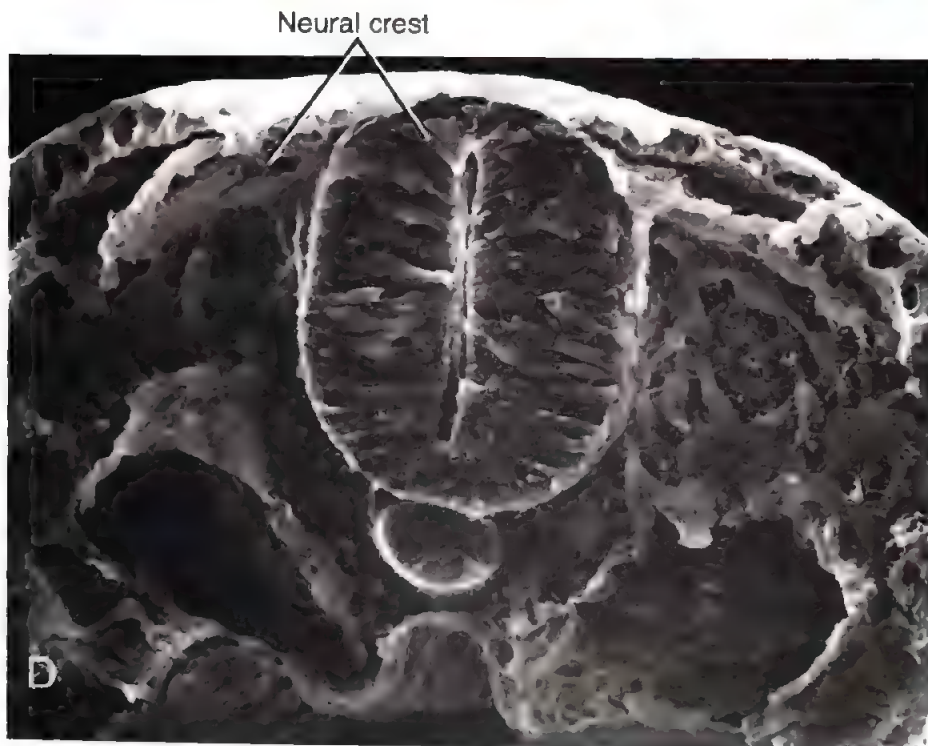
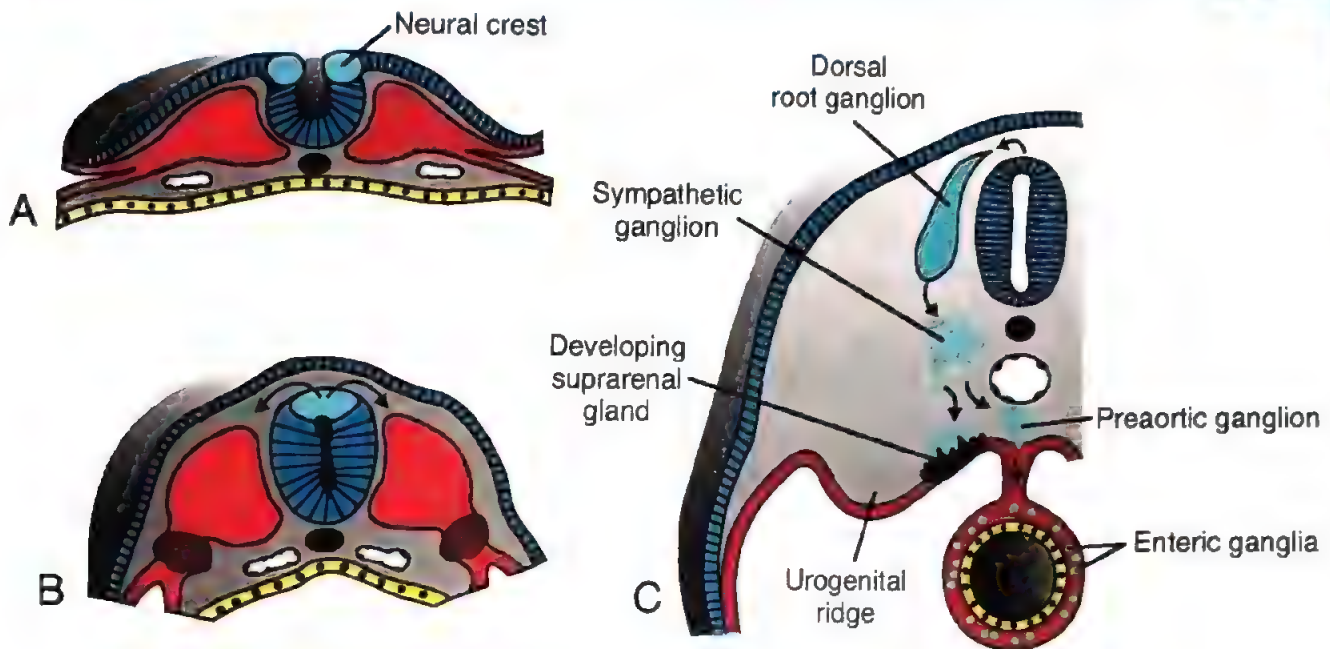
با بسته شدن لوله عصبی، سلول‌های نوروای‌تلیال نوع سلولی دیگری را که دارای هسته‌ای گرد و بزرگ و نوکلئوپلاسم رنگ‌پریده و هستک تیره هستند، ایجاد می‌کنند. این سلول‌ها سلول‌های عصبی ابتدایی یا **نوروبلاست‌ها** (neuroblasts) هستند (شکل ۱۸-۷). نوروبلاست‌ها اطراف ناحیه لایه نوروای‌تلیال، لایه‌ای تحت نام **لایه پوشاننده** (mantle layer) تشکیل می‌دهند (شکل ۱۸-۸). لایه پوشاننده بعداً ماده خاکستری (gray matter) نخاع را می‌سازد. بیرونی‌ترین لایه نخاع، **لایه حاشیه‌ای** (marginal layer) نام دارد و حاوی رشته‌های عصبی است که از نوروبلاست‌های موجود در لایه پوشاننده خارج می‌شوند. در اثر میلین‌دار شدن این رشته‌های عصبی، لایه حاشیه‌ای ظاهری سفیدرنگ یافته و ماده سفید (white matter) نخاع نامیده می‌شود (شکل ۱۸-۸).

میلنسفالون (**بصل النخاع** [medulla oblongata]) می‌باشد. لومن نخاع یا **مجرای مرکزی** (central canal) با لومن وزیکل‌های مغز در یک امتداد است. حفره رومبسنفالون **بطن چهارم** (fourth ventricle)، حفره دینسفالون **بطن سوم** (third ventricle) و حفرات نیمکرات مغزی نیز **بطن‌های طرفی** (lateral ventricles) را به وجود می‌آورند (شکل ۱۸-۵). لومن مزنسفالون، بطن سوم و چهارم را به هم مرتبط می‌کند. این لومن بسیار باریک شده و قنات سیلویوس (aqueduct of Sylvius) را می‌سازد. هر بطن طرفی از راه **سوراخ بین بطنی مونرو** (interventricular foramen of Monro) با بطن سوم در ارتباط است (شکل ۱۸-۵).

■ نخاع

لایه‌های نوروای‌تلیال، پوشاننده و حاشیه‌ای دیواره لوله عصبی تازه بسته شده از سلول‌های نوروای‌تلیال (neuroepithelial cells) ایجاد شده است. این سلول‌ها تمام ضخامت دیواره را ساخته و اپی‌تلیوم مطبق کاذب ضخیمی تشکیل می‌دهند (شکل ۱۸-۶). مجموعه‌های اتصال دهنده در لومن، این سلول‌ها را به هم وصل می‌کنند. در طی مرحله ناودان عصبی و بلافاصله بعد از بسته شدن لوله، این سلول‌ها سریعاً تقسیم شده و سلول‌های نوروای‌تلیال بیشتر و بیشتری ایجاد می‌کنند. در مجموع، این سلول‌ها **لایه نوروای‌تلیال** یا **نوروای‌تلیوم** (پوشش عصبی) را می‌سازند.

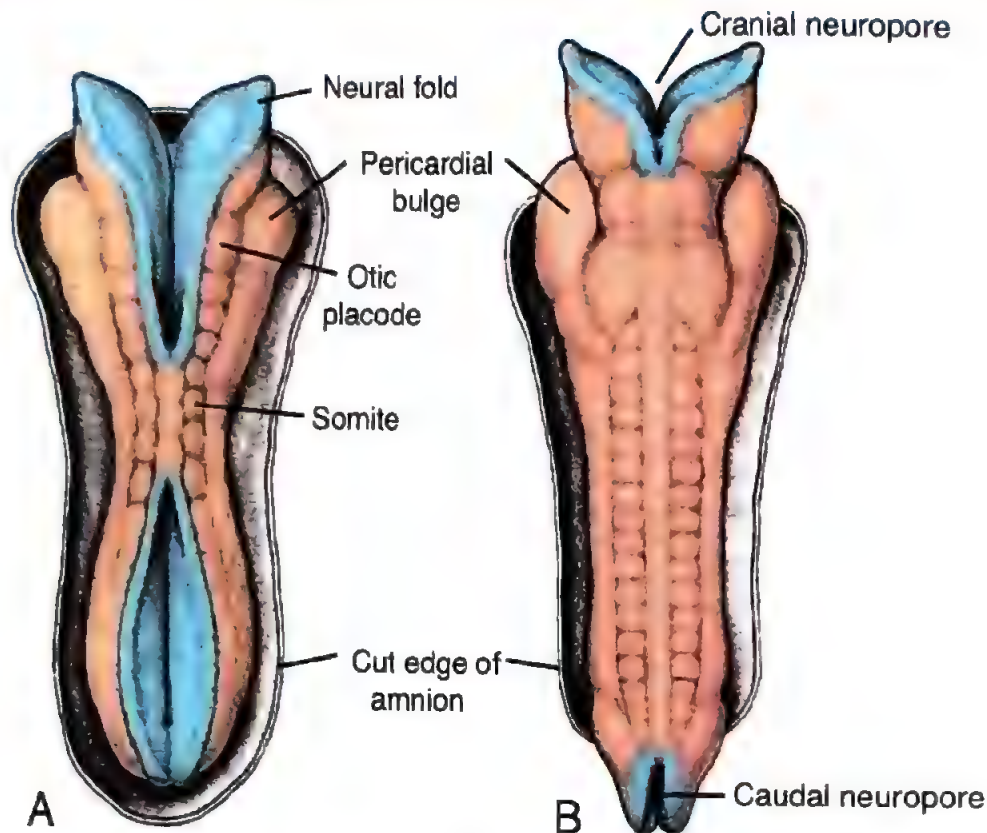
صفحات قاعده‌ای، بالی، سقفی و کفی در نتیجه تداوم اضافه شدن نوروبلاست‌ها به لایه پوشاننده، هر سمت لوله عصبی یک ضخیم‌شدگی شکمی و یک ضخیم‌شدگی پشتی پیدا می‌کند. ضخیم‌شدگی شکمی **صفحات قاعده‌ای** (basal plates) نام دارند و حاوی سلول‌های حرکتی شاخ شکمی (قدامی) نخاع هستند و مناطق حرکتی نخاع را شکل می‌دهند. ضخیم‌شدگی پشتی، **صفحات بالی** (alar plates) نام دارند و **ناحیه حسی** را شکل می‌دهند (شکل ۱۸-۸). یک شیار طولی به نام **شیار محدود کننده**



شکل ۲ ۱۸ C-A. مقاطع عرضی از رویان در مراحل پیشرونده که تشکیل شیار عصبی، لوله عصبی و ستیغ عصبی را نشان می دهد. سلول های ستیغ عصبی از لیه های چین های عصبی مهاجرت کرده و به گانگلیون های حسی نخاعی و مغزی تکوین می یابند. D. تصویر میکروسکوپ الکترونی نگاره (SEM) از جنین جوجه که لوله عصبی و سلول های ستیغ عصبی در حال مهاجرت را از ناحیه پشتی لوله عصبی نشان می دهد (با B و C مقایسه کنید).

(plate نامیده می شوند. این قسمت ها نوروبلاست ندارند و در ابتدا فقط مسیر عبور رشته های عصبی از یک سمت به سمت دیگر هستند.

(sulcus limitans)، مرز بین این دو قسمت را مشخص می کند. بخش های پشتی و شکمی لوله عصبی در خط وسط به ترتیب صفحه سقفی (roof plate) و صفحه کفی (floor plate)



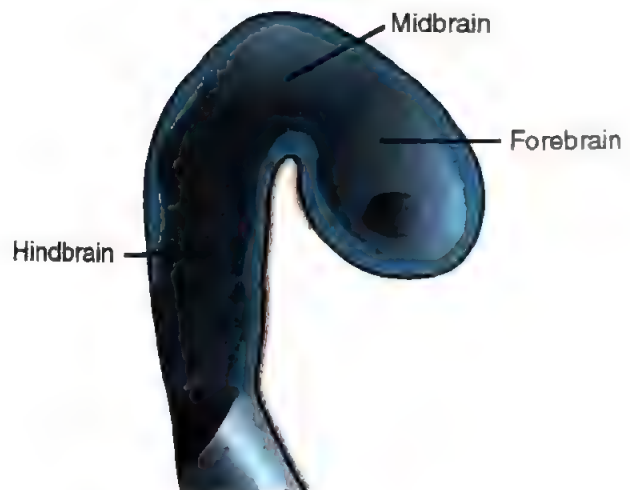
شکل ۱۸-۳. A. نمای پشتی رویان انسان تقریباً ۲۲ روزه. ۷ سومیت مجزا در هر طرف لوله عصبی قابل رؤیت هستند. B. نمای پشتی رویان انسان تقریباً ۲۳ روزه. دستگاه عصبی از طریق سوراخ‌های عصبی (نوروپورهای) سری و دمی با حفره آمنیون ارتباط دارد.

شاخ حدواسط (intermediate horn) کوچک را تشکیل می‌دهند (شکل ۱۸-۸B). این شاخ شامل نورون‌های بخش سمپاتیک دستگاه عصبی خودکار (autonomic nervous system: ANS) هستند و فقط در حد قطعات سینه‌ای (T1 تا T12) و کمری فوقانی (L_2 یا L_3) نخاع وجود دارند.

تمایز بافت‌شناسی

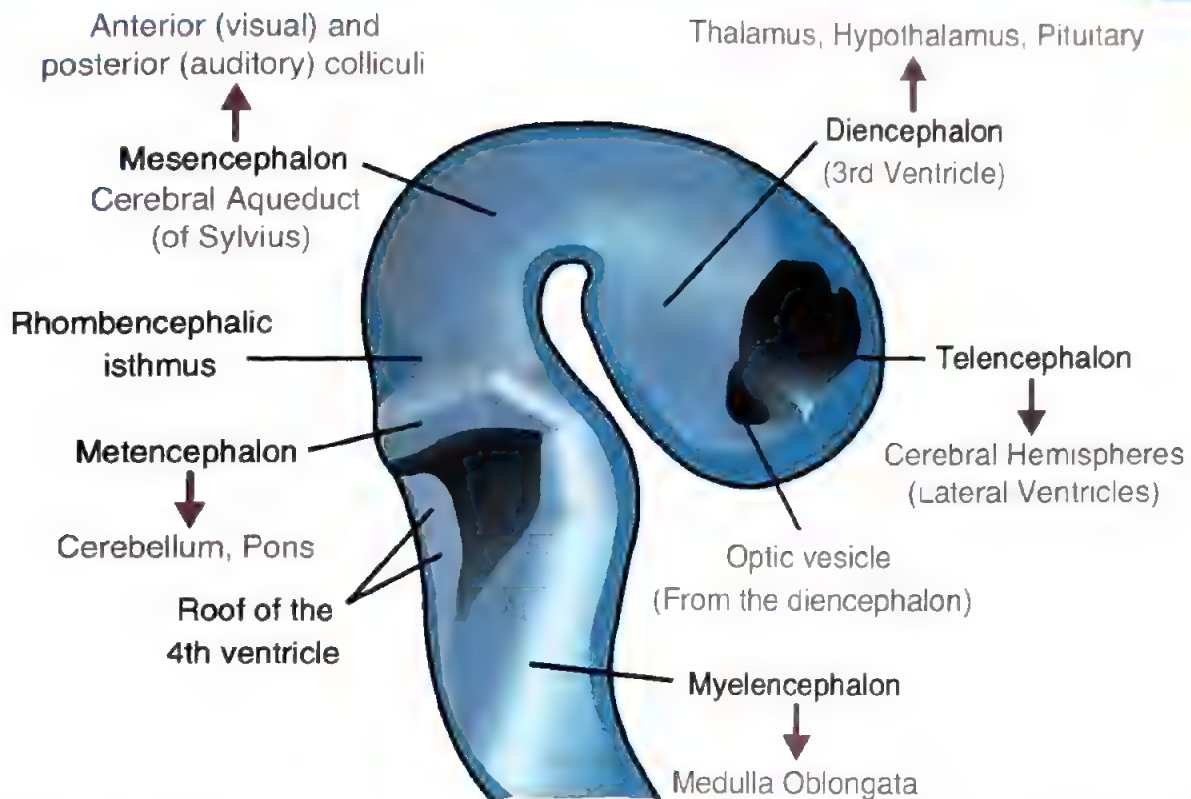
سلول‌های عصبی

نوروبلاست‌ها (neuroblasts) یا سلول‌های عصبی ابتدایی (primitive nerves cells) فقط از تقسیم شدن سلول‌های نوروابی‌تلیال به وجود می‌آیند. آنها در ابتدا زائده مرکزی (central process) دارند که تا لومن نخاع امتداد می‌یابد. این زائده دندریت موقتی (transient dendrite) نام دارد. اما هنگامی که این سلول‌ها به لایه پوشاننده مهاجرت می‌کنند، این زائده ناپدید می‌گردد و نوروبلاست‌ها به طور موقت گرد و غیرقطبی (apolar) می‌شوند (شکل ۱۸-۹A). با تمایز بیشتر، دو زائده سیتوپلاسمی در دو قطب مخالف نوروبلاست پدیدار

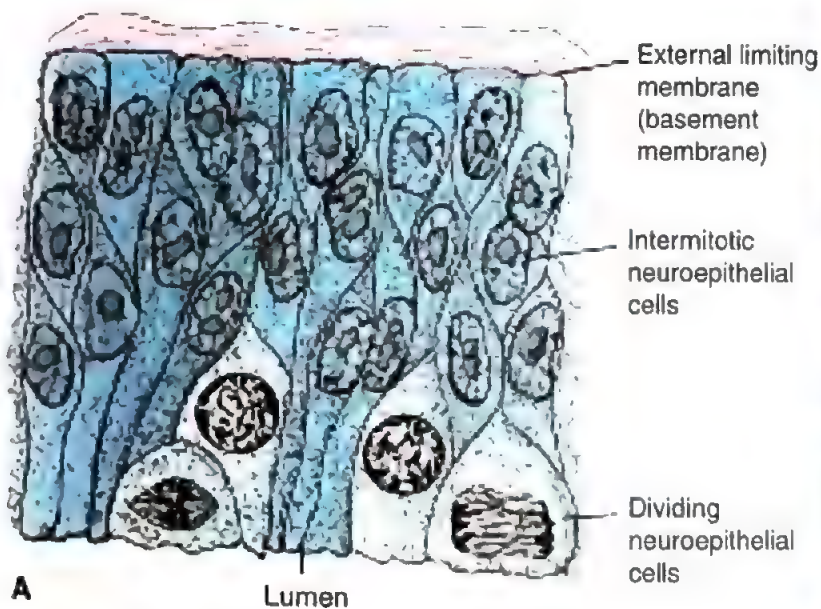


شکل ۱۸-۴. تصویر مقطع سازه‌تال مغز تقریباً در روز ۲۸ تکوین انسان. سه وزیکل مغزی به صورت مغز قدامی، مغز میانی و مغز خلفی دیده می‌شوند.

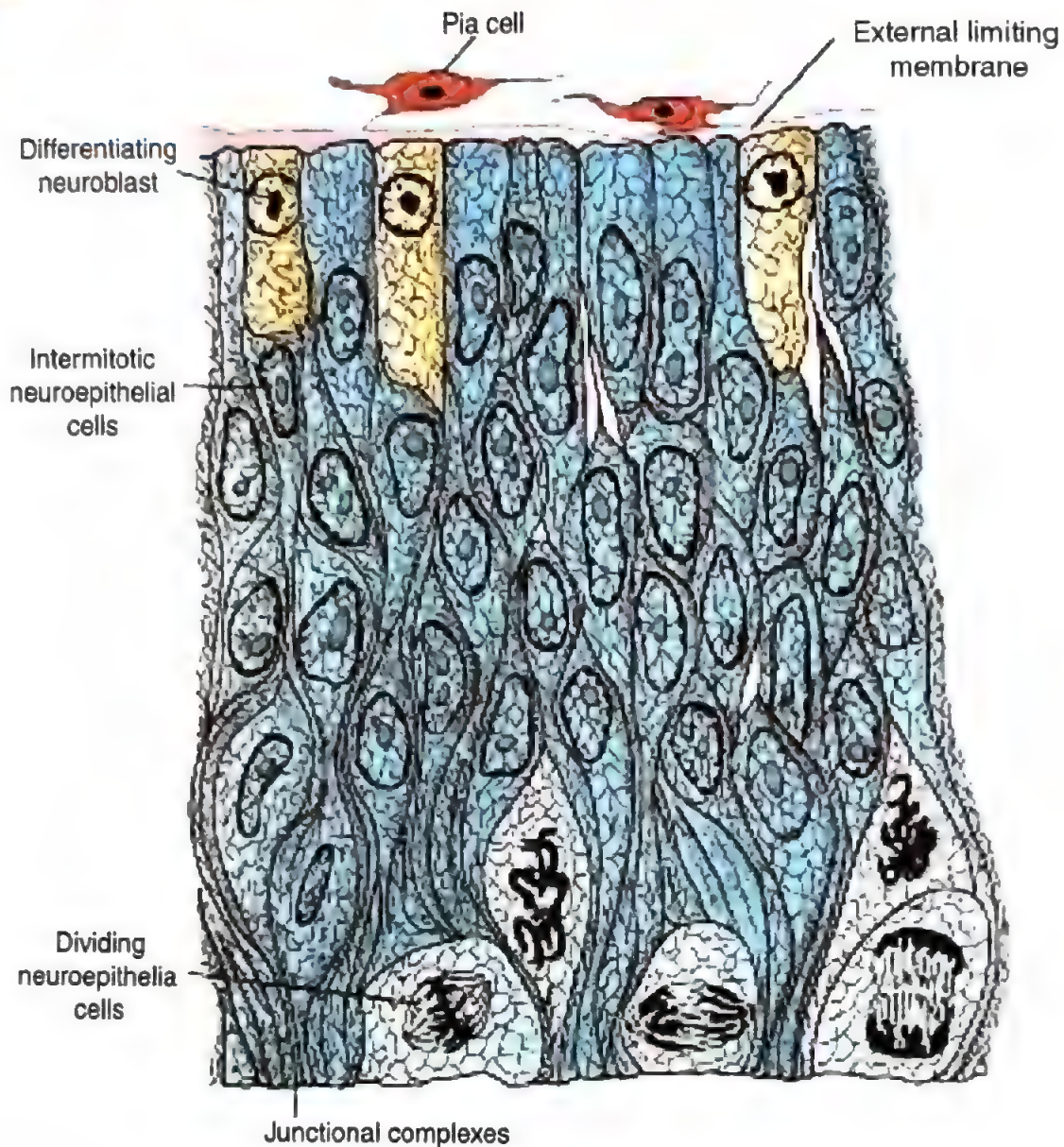
علاوه بر شاخ حرکتی شکمی و شاخ حسی پشتی، گروه دیگری از سلول‌ها در حد فاصل این دو منطقه تجمع یافته و یک



شکل ۵-۱۸ تصویر مقطع ساژیتال مغز تقریباً در روز ۳۲ تکوین انسان. سه وزیکل اولیه مغز به تلسفالون، دینسفالون، مزنسفالون، متنسفالون و میلنسفالون تبدیل شده‌اند. مشتقات اصلی هر وزیکل نیز ذکر شده‌اند.



شکل ۵-۱۹ مقطع دیواره لوله عصبی تازه بسته شده که سلول‌های نوروایپیلیال را نشان می‌دهد. این نوع اپی‌تلیوم یک اپی‌تلیوم مطابق کاذب می‌باشد که تمام عرض دیواره را طی می‌کند. به سلول‌های در حال تقسیم در لومن لوله عصبی توجه کنید. ۱۸ تصویر میکروسکوپ الکترونی نگاره (SEM) لوله عصبی رویان جوجه که مشابه تصویر ۱۸ می‌باشد.

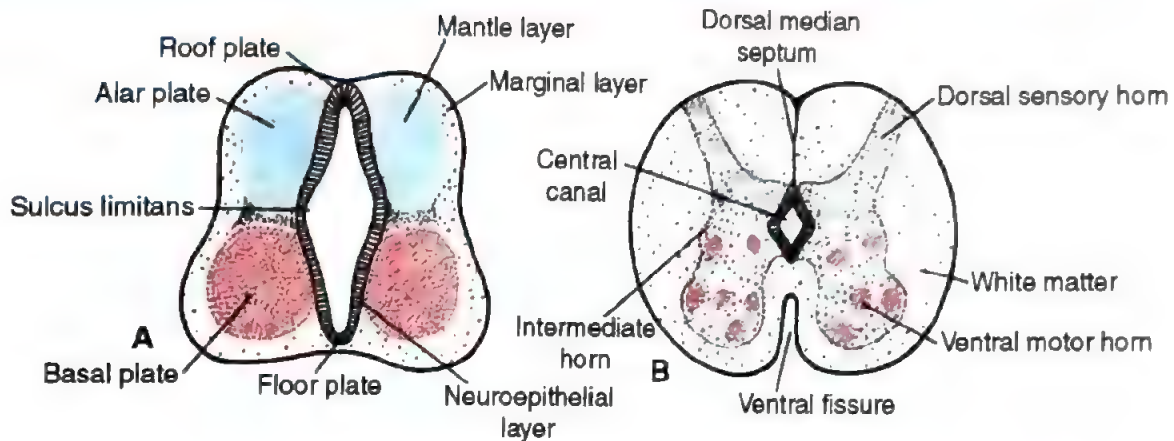


شکل ۱۸-۱۱ مقطع لوله عصبی در مرحله پیشرفته‌تر نسبت به شکل ۱۸-۶. بخش اصلی دیواره از سلول‌های نوروایی تلیال تشکیل شده است. در محیط، بلافاصله در مجاورت غشای محدود کننده خارجی، نوروبلاست‌ها تشکیل شده‌اند. این سلول‌ها که توسط سلول‌های نوروایی تلیال (که همیشه تعداد آنها در حال افزایش است) تولید شده‌اند، مهاجرت کرده و تکثیر می‌یابند تا لایه پوشاننده را بسازند.

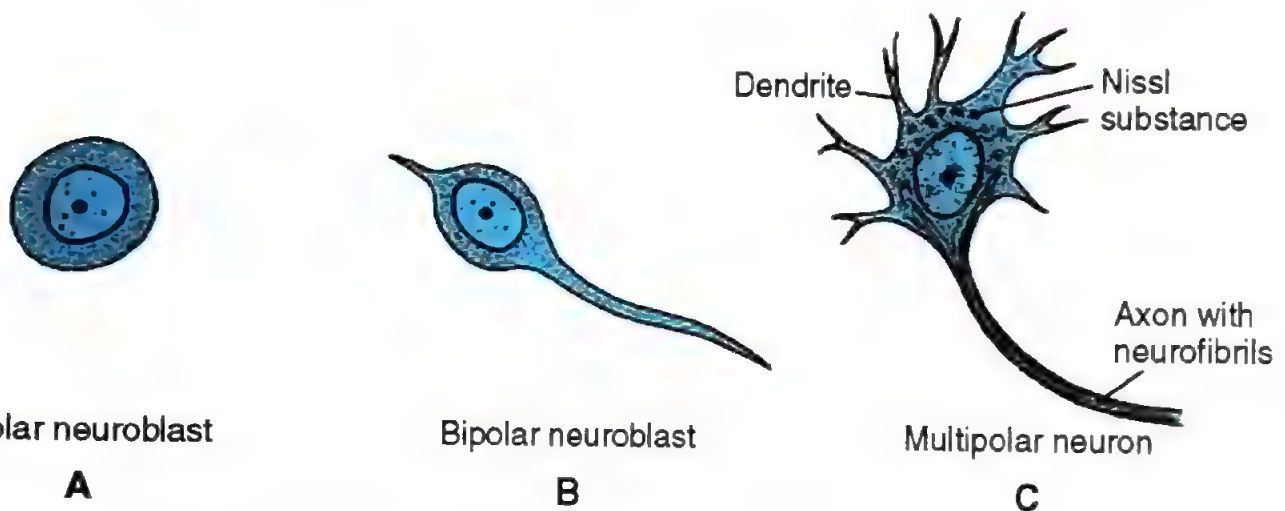
می‌دهند. آکسون‌های نورون‌های صفحه قاعده‌ای از ناحیه حاشیه‌ای عبور کرده و در نمای شکمی نخاع قابل رؤیت می‌گردند. مجموعه این آکسون‌ها به نام ریشه حرکتی شکمی (ventral motor root) عصب نخاعی شناخته می‌شوند و پیام عصبی را از نخاع به عضلات هدایت می‌کنند (شکل ۱۸-۱۰).

آکسون نورون‌های شاخ حسی پشتی (صفحه بالی) متفاوت از آکسون نورون‌های شاخ شکمی رفتار می‌کنند. آنها وارد لایه حاشیه‌ای نخاع شده و در آنجا به قطعات نخاعی بالاتر یا پایین‌تر

می‌شوند و نوروبلاست دوقطبی (bipolar) را می‌سازند (شکل ۱۸-۹B). زائده یک طرف سلول برای ایجاد آکسون ابتدایی (primitive axon) به سرعت طول می‌گردد و زائده طرف دیگر تعدادی شاخه‌های سیتوپلاسمی تحت عنوان دندریت‌های ابتدایی (primitive dendrites) ایجاد می‌کند (شکل ۱۸-۹C). این سلول بعداً تحت عنوان نوروبلاست چند قطبی (multipolar) شناخته می‌شود و با تکوین بیشتر به سلول عصبی بالغ یا نورون (neuron) تبدیل می‌گردد. نوروبلاست‌ها پس از شکل‌گیری، توانایی تقسیم خود را از دست



شکل ۸-۱۸. A, B. دو مرحله متوالی تکوین نخاع. به تشکیل شاخ حرکتی شکمی و شاخ حسی پشتی و ستون حدواسط توجه کنید.



شکل ۹-۱۸. مراحل مختلف تکوین یک نوروبلاست. نورون یک واحد ساختاری و عملکردی متشکل از جسم سلولی و زواید آن است.

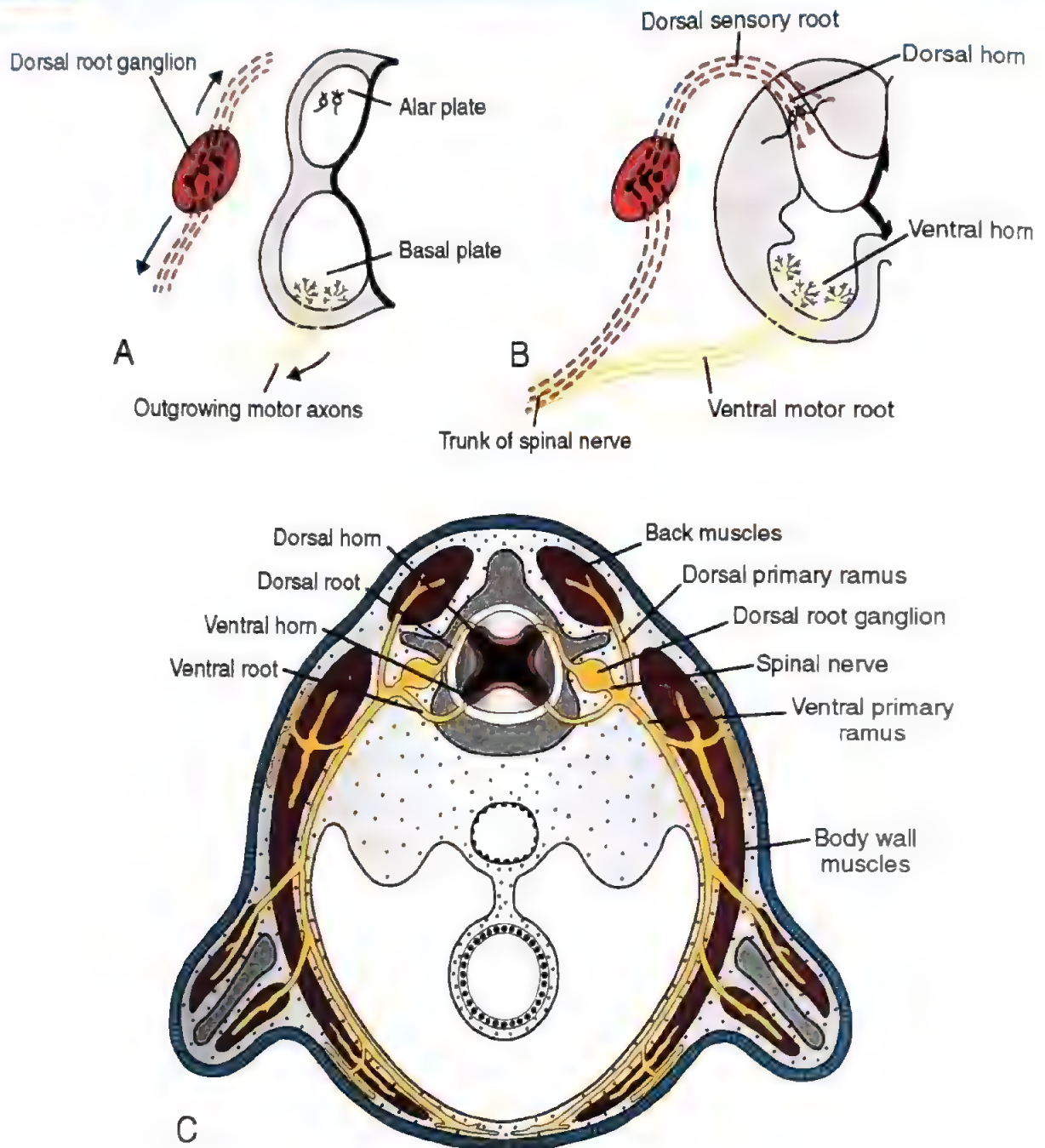
سلول های پشتیبان دیگری که احتمالاً از گلیابلاست ها منشأ می گیرند، سلول های الیگودندروگلیال (oligodendroglial cells) هستند. این سلول ها اغلب در لایه حاشیه ای نخاع قرار داشته و در لایه حاشیه ای، غلاف میلین در اطراف آکسون های بالا رونده و یا پایین رونده ایجاد می کنند.

در نیمه دوم تکوین، نوع سومی از سلول های پشتیبان تحت عنوان سلول های میکروگلیال (microglial cells) در دستگاه عصبی مرکزی (CNS) پدیدار می گردند که قدرت بیگانه خواری (فاگوسیتی) داشته و از مزانشیم عروقی زمانی که عروق خونی به درون دستگاه عصبی رشد می کنند، منشأ می گیرند (شکل ۱۱-۱۸). پس از پایان تمایز سلول های نوروابی تلیال به نوروبلاست و گلیابلاست ها، سلول های نوروابی تلیال باقیمانده به سلول های اپاندیمال (ependymal cells) پوشاننده کانال مرکزی نخاع تمایز می یابند.

حرکت کرده و نورون های ارتباطی (association neurons) را می سازند.

سلول های گلیال

قسمت عمده سلول های پشتیبانی کننده ابتدایی تحت عنوان گلیابلاست ها (glia blasts)، به وسیله سلول های نوروابی تلیال پس از پایان تولید نوروبلاست ها به وجود می آید. گلیابلاست ها از لایه نوروابی تلیال به لایه های پوشاننده و حاشیه ای مهاجرت می کنند. آنها در لایه پوشاننده تمایز یافته و به آستروسیت های پروتوپلاسمی (protoplasmic astrocytes) و آستروسیت های رشته ای (fibrillar astrocytes) تبدیل می شوند (شکل ۱۱-۱۸). این سلول ها بین عروق خونی و نورون ها قرار گرفته اند و در آنجا عملکرد حمایتی و متابولیک انجام می دهند.



شکل ۱۸-۱۰. آکسون‌های حرکتی از نورون‌های صفحه قاعده‌ای رشد می‌کنند در حالی که زوائد نورون‌های موجود در گانگلیون‌های ریشه پشتی (که خارج از نخاع قرار گرفته‌اند) به سمت شاخ پشتی نخاع و به سمت محیط کشیده می‌شوند. B. رشته‌های عصبی ریشه‌های حرکتی شکمی و ریشه‌های حسی پشتی به یکدیگر ملحق می‌شوند و عصب نخاعی را می‌سازند. C. مقطع عرضی از رویان که در آن ریشه‌های پشتی و شکمی نشان داده شده‌اند. این ریشه‌ها با هم عصب نخاعی را می‌سازند. عصب نخاعی تقریباً بلافاصله پس از تشکیل به شاخه‌های اولیه پشتی و شکمی تقسیم می‌شود. شاخه‌های اولیه پشتی عضلات پشت (عضلات روی محوری [epaxial]) را عصب‌دهی حرکتی و ستون مهره‌ها و پوست پشت را عصب‌دهی حسی می‌کند. شاخه‌های اولیه شکمی نیز عصب‌دهی حرکتی عضلات جدار بدن و اندام‌ها (عضلات زیرمحوری [hypaxial]) و عصب‌دهی حسی پوست و سایر ساختارها را بر عهده دارد. بنابراین ریشه‌های پشتی حاوی رشته‌های حسی، ریشه‌های شکمی حاوی رشته‌های حرکتی و اعصاب نخاعی و شاخه‌های اولیه پشتی و شکمی حاوی هر دو نوع رشته‌های عصبی حرکتی و حسی هستند.

سلول‌های ستیغ عصبی

در هنگام برجسته‌شدن صفحه عصبی، گروهی از سلول‌ها در هر لبه (ستیغ) چین‌های عصبی ظاهر می‌شوند (شکل ۲-۱۸). این سلول‌های ستیغ عصبی (neural crest cells) منشأ اکتودرمی دارند و در سرتاسر طول لوله عصبی گسترش دارند. سلول‌های ستیغ عصبی به طرفین مهاجرت کرده و منشأ تشکیل گانگلیون‌های حسی (sensory ganglia)، [گانگلیون‌های ریشه پشتی (dorsal root ganglia)] اعصاب نخاعی و سایر سلول‌ها می‌شوند (شکل ۲-۱۸).

در مراحل بعدی تکوین، نوروبلاست‌های گانگلیون‌های حسی، دو زائده تشکیل می‌دهند (شکل ۱۰A-۱۸). زواید رشدکننده به سمت مرکز، به بخش پشتی لوله عصبی نفوذ می‌کنند. در نخاع این زواید یا در شاخ پشتی خاتمه می‌یابند و یا از طریق لایه حاشیه‌ای به مراکز بالاتر مغزی صعود می‌کنند. این زواید مجموعاً ریشه حسی پشتی (dorsal sensory root) عصب نخاعی نامیده می‌شوند (شکل ۱۰B-۱۸). زواید رشدکننده به سمت محیط به رشته‌های ریشه حرکتی شکمی پیوسته و در تشکیل تنه عصب نخاعی شرکت می‌کنند. در نهایت این زواید در ارگان‌های گیرنده حسی خاتمه می‌یابند. بنابراین نوروبلاست‌های گانگلیون‌های حسی از سلول‌های ستیغ عصبی مشتق شده و منشأ تشکیل نوروته‌های ریشه پشتی (dorsal root neurons) می‌شوند.

علاوه بر تشکیل گانگلیون‌های حسی، سلول‌های ستیغ عصبی به نوروبلاست‌های خودکار (autonomic neuroblasts)، سلول‌های شوان (Schwann cells)، سلول‌های رنگدانه‌دار (pigment cells)، ادونتوبلاست‌ها (odontoblasts)، منژها (meninges) و مزانشیم قوس‌های حلقی تمایز می‌یابند (جدول ۱-۶ را ببینید).

اعصاب نخاعی

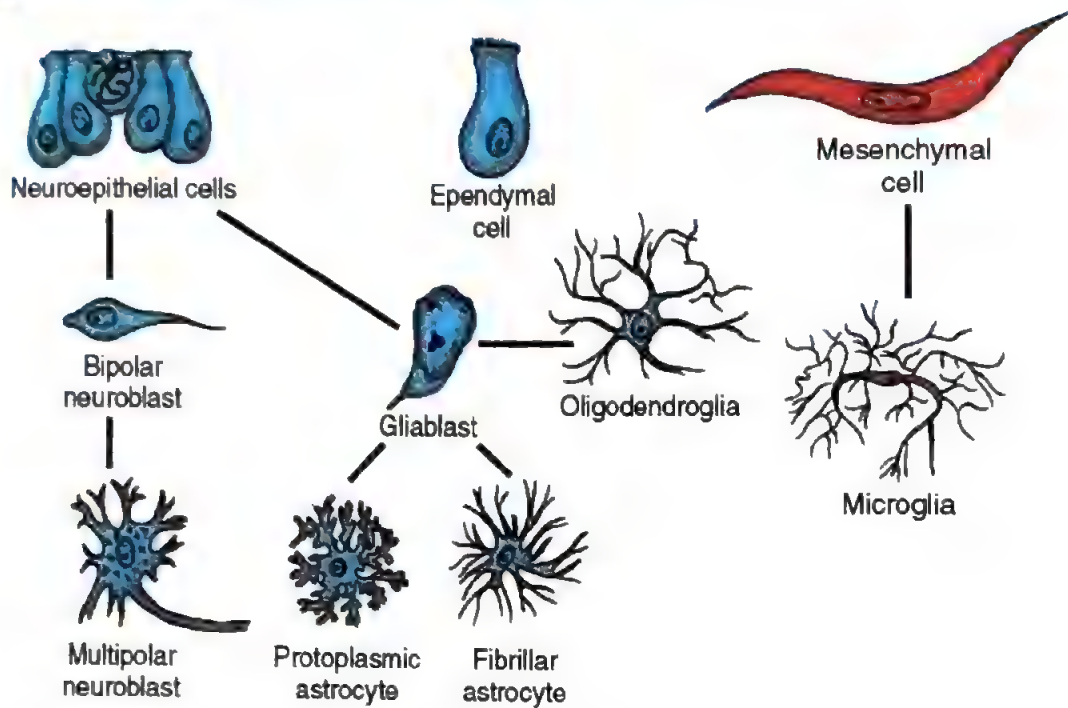
رشته‌های عصبی حرکتی نخاع که از جسم سلولی (cell bodies) سلول‌های عصبی در صفحه قاعده‌ای (شاخ‌های شکمی) نخاع منشأ می‌گیرند، در هفته چهارم شروع به ظاهر شدن می‌کنند. این رشته‌های عصبی در دستجاتی به نام ریشه‌های عصبی شکمی (ventral nerve roots) تجمع می‌یابند (شکل ۱۰-۱۸). ریشه‌های عصبی پشتی (dorsal nerve roots) از اجتماع رشته‌های حسی منشأ گرفته از جسم سلولی سلول‌های عصبی قرار گرفته در بیرون از نخاع (قرار

گرفته در گانگلیون‌های ریشه پشتی [گانگلیون‌های نخاعی]) تشکیل می‌شوند. این گانگلیون‌ها نیز از سلول‌های ستیغ عصبی مشتق شده‌اند. زواید این گانگلیون‌ها، دستجاتی را تشکیل می‌دهند که به سمت شاخ‌های پشتی نخاع رشد می‌کنند. زواید دیستال به رشته‌های حرکتی شکمی پیوسته و عصب نخاعی (spinal nerve) را شکل می‌دهند (شکل ۱۰-۱۸). بنابراین رشته‌های ریشه پشتی حاوی اعصاب حسی ولی رشته‌های ریشه شکمی حاوی اعصاب حرکتی هستند که با یکدیگر عصب نخاعی حاوی هر دو نوع رشته‌های عصبی حسی و حرکتی را تشکیل می‌دهند. تقریباً بلافاصله، اعصاب نخاعی به شاخه اولیه پشتی (dorsal primary ramus) و شاخه اولیه شکمی (ventral primary ramus) تقسیم می‌شود. این شاخه‌های اولیه نیز حاوی هر دو نوع رشته‌های حسی و حرکتی می‌باشند. شاخه‌های اولیه پشتی به ساختار عضلانی محوری پشتی (dorsal axial musculature) و همچنین مفاصل مهره‌ای و پوست پشت عصب‌دهی می‌کنند. شاخه‌های اولیه شکمی نیز اندام‌ها و دیواره شکمی بدن را عصب‌دهی کرده و شبکه‌های عصبی (nerve plexuses) بزرگ مثل شبکه بازویی و شبکه کمری - خاجی را می‌سازند.

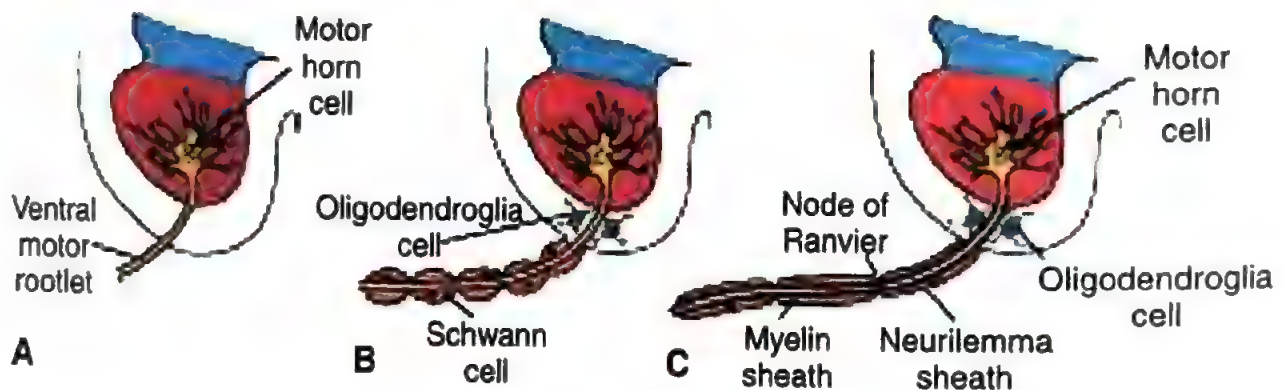
میلین‌دار شدن

سلول‌های شوان (Schwann cells) اعصاب محیطی (peripheral nerves) را میلین‌دار می‌کنند، به طوری که هر سلول برای یک آکسون منفرد میلین می‌سازد. این سلول‌ها از ستیغ عصبی منشأ گرفته و به سمت محیط مهاجرت می‌کنند و دور آکسون می‌پیچند تا غلاف نوریلما (neurilemma sheath) را شکل دهند (شکل ۱۲-۱۸). در آغاز ماه چهارم جنینی، اکثر رشته‌های عصبی ظاهر سفیدرنگی پیدا می‌کنند که نتیجه رسوب میلین در اثر پیچش‌های مکرر غشای سلول‌های شوان به دور آکسون‌ها است (شکل ۱۲C-۱۸).

غلاف میلین احاطه‌کننده رشته‌های عصبی نخاع منشأ متفاوتی دارند و از سلول‌های الیگودندروگلیال منشأ می‌گیرد (شکل ۱۲B,C-۱۸). برخلاف سلول‌های شوان، یک الیگودندروسیت منفرد می‌تواند تا ۵۰ آکسون را میلینه‌کند. با این که میلینه‌شدن رشته‌های عصبی در نخاع در حدود ماه چهارم زندگی داخل رحمی آغاز می‌گردد، ولی برخی از رشته‌های حرکتی که از مراکز مغزی بالاتر به سمت نخاع نزول می‌کنند، تا سال اول پس از تولد میلینه نمی‌شوند. راه‌های (tracts) دستگاه



شکل ۱۸-۱۱. منشأ سلول عصبی و انواع مختلف سلول‌های گلیال. نوروبلاست‌ها، آستروسیت‌های رشته‌ای و پروتوپلاستیک و سلول‌های اپاندیمال از سلول‌های نوروبلاستی منشأ می‌گیرند. میکروگلیاها از سلول‌های مزانشیمی عروق خونی در هنگام رگ‌دار شدن دستگاه عصبی مرکزی منشأ می‌گیرند.



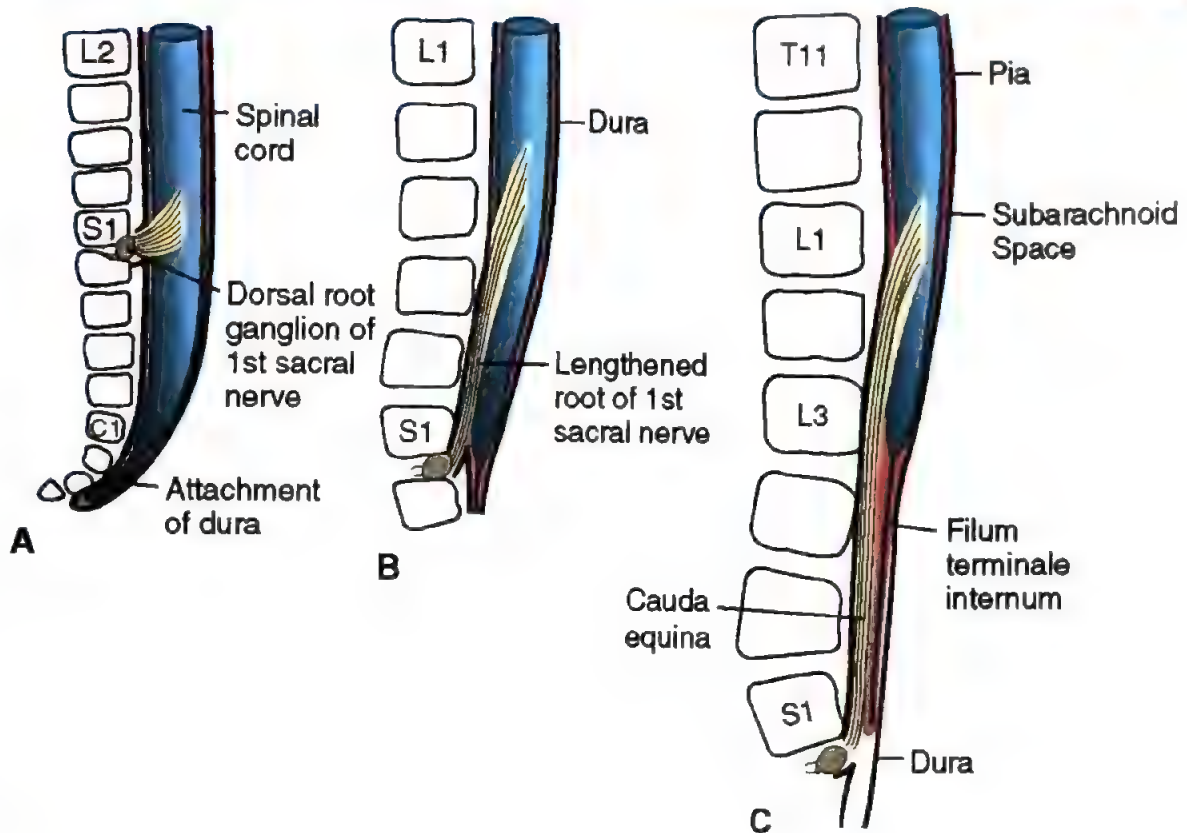
شکل ۱۸-۱۲. سلول شاخ حرکتی با ریشه‌چه‌های برهنه. B. در نخاع، سلول‌های الیگودندروگلی، ریشه‌چه‌های شکمی را احاطه کرده‌اند؛ در خارج از نخاع، سلول‌های شوان شروع به احاطه کردن ریشه‌چه‌ها می‌کنند. C. در نخاع، غلاف میلین توسط سلول‌های الیگودندروگلی و در خارج از نخاع غلاف میلین از سلول‌های شوان تشکیل می‌شود.

رشد می‌کنند که این امر باعث می‌شود انتهای تحتانی نخاع به تدریج به موقعیت بالاتری برود. در هنگام تولد، انتهای تحتانی نخاع در سطح سومین مهره کمری است (شکل ۱۸-۱۳C). به علت رشد نابرابر نخاع و ستون مهره‌ها، ریشه‌های پشتی و شکمی اعصاب نخاعی مسیر مایلی را از قطعه نخاعی مبدأ خود تا سطح خروج مناسب در ستون مهره‌ها (جایی که این ریشه‌ها به هم پیوسته و عصب نخاعی را می‌سازند) طی می‌کنند.

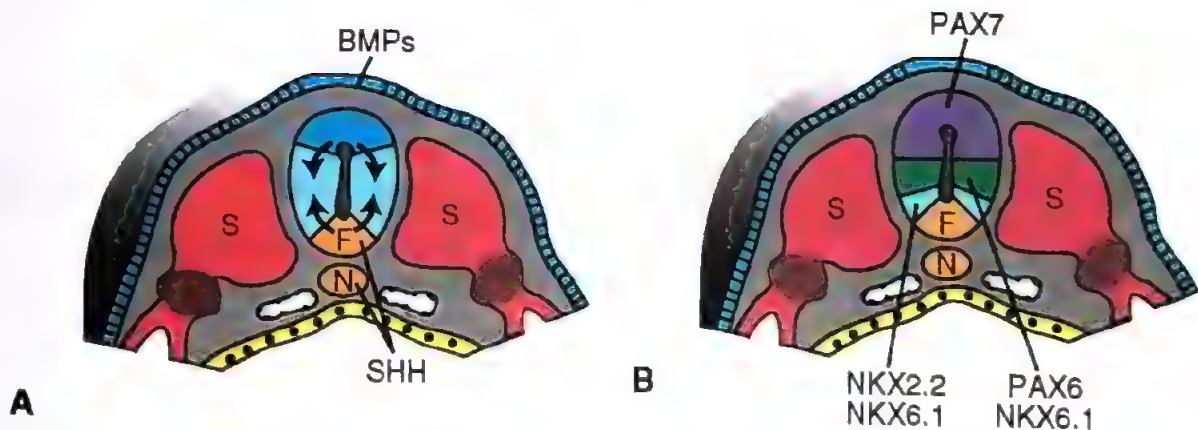
عصبی، هنگامی که شروع به کار می‌کنند، میلین‌دار می‌گردند.

تغییرات موقعیت نخاع

در ماه سوم تکوین، نخاع در تمام طول رویان امتداد دارد و اعصاب نخاعی در سطح محل منشأ خود، از سوراخ‌های بین‌مهره‌ای خارج می‌گردند (شکل ۱۸-۱۳A). با این حال، با افزایش سن، ستون مهره‌ها و سخت‌شامه سریع‌تر از لوله عصبی



شکل ۱۳-۱۸. انتهایی تحتانی نخاع در ارتباط با ستون مهره‌ها در مراحل مختلف تکوین. A. تقریباً در ماه سوم. B. اواخر ماه پنجم. C. نوزاد تازه متولد شده.



شکل ۱۳-۱۸ و B. تصاویر نشان‌دهنده تنظیم مولکولی تمایز نورون در نخاع. A. در ابتدا، BMP4 و BMP7 مترشح در اکتودرم روی لوله عصبی، یک مرکز پیام‌رسانی در صفحه سقفی ایجاد می‌کند. سپس BMP4 در صفحه سقفی باعث تنظیم افزایشی آبخاری از پروتئین‌های $TGF-\beta$ از جمله BMP5، BMP7، activin و dorsalin در این ناحیه می‌شود. به طور مشابهی، SHH ترشح شده توسط نوتوکورد، باعث پیام‌رسانی بیشتر SHH در صفحه کفی می‌شود. بدین ترتیب، یک شیب غلظتی همپوشانی‌کننده (overlapping gradient) با دخالت عوامل پشتی و شکمی، در لوله عصبی ایجاد می‌شود. B. شیب غلظتی ایجاد شده توسط پروتئین‌های $TGF-\beta$ و SHH، باعث فعال‌شدن عوامل رونویسی تنظیم‌کننده تمایز عصبی می‌شود. برای مثال، غلظت بالای $TGF-\beta$ در لوله عصبی پشتی، PAX3 و PAX7 را فعال می‌کند که آنها هم تمایز نورون‌های حسی را کنترل می‌کنند. غلظت بالای SHH و غلظت خیلی پایین $TGF-\beta$ در نزدیکی صفحه کفی، $NKX2.2$ و $NKX6.1$ و تشکیل نورون‌های شکمی را فعال می‌کند. غلظت‌های نسبتاً بالاتر $TGF-\beta$ و غلظت‌های نسبتاً اندک SHH، بیان $NKX6.1$ و PAX6 و تمایز نورون‌های حرکتی شکمی را تحریک می‌کند. S = سومیت؛ N = نوتوکورد؛ F = صفحه کفی.

صفحه سقفی، آبشاری از پروتئین‌های $TGF-\beta$ (شامل BMP7, BMP5, activin و dorsalin) را در صفحه سقفی و ناحیه اطراف ایجاد می‌کند. این آبشار در زمان و مکانی سازماندهی می‌شود که شیب غلظتی از این عوامل ایجاد شده، است. در نتیجه، سلول‌های نزدیک به صفحه سقفی، در برابر بیشترین غلظت این عوامل قرار می‌گیرند و در مقابل، سلول‌های منطقه شکمی‌تر با غلظت کمتری از این عوامل روبرو می‌شوند. اتفاقات مشابهی نیز در ناحیه شکمی لوله عصبی که در آن تنها مولکول پیام‌رسان، SHH است، رخ می‌دهد. این عامل در ابتدا در نوتوکورد به دنبال ایجاد شدن مرکز پیام‌رسانی دوم در صفحه کفی، بیان می‌شود (شکل ۱۴A-۱۸). در نتیجه، یک غلظت کاهش یافته SHH از ناحیه شکمی تا ناحیه پشتی لوله عصبی برقرار می‌گردد.

بدین ترتیب دو غلظت همپوشانی کننده (overlapping concentrations) بین اعضای خانواده $TGF-\beta$ و SHH ایجاد می‌شود. این شیب‌های غلظتی باعث فعال شدن عوامل رونویسی که تمایز نورون‌های حسی و حرکتی را تنظیم می‌کنند، می‌گردد. به عنوان مثال، غلظت بالای عوامل $TGF-\beta$ و غلظت بسیار پایین SHH در قسمت پشتی لوله عصبی، $PAX-3$ و $PAX7$ را فعال کرده و باعث کنترل تمایز نورون‌های حسی می‌گردد (شکل ۱۴B-۱۸). همچنین غلظت بالای SHH و غلظت بسیار پایین مولکول‌های $TGF-\beta$ در شکمی‌ترین ناحیه، باعث فعال شدن $NKX2.2$ و $NKX6.1$ و تشکیل نورون‌های شکمی می‌شود. بلافاصله در بخش پشتی این ناحیه که غلظت نسبتاً کمتر SHH و غلظت بالاتر $TGF-\beta$ وجود دارد، بیان $NKX6.1$ و $PAX6$ آغاز شده و این عوامل رونویسی تمایز سلول‌های شاخ حرکتی شکمی را القاء می‌کنند. این برهم‌کنش‌ها تا تولید همه انواع نورون‌های نخاع ادامه دارد.

سخت‌شامه در دنبالچه، به ستون مهره‌ها می‌چسبد.

در فرد بالغ، نخاع در حد مهره‌های دوم و سوم کمری (L2-L3) خاتمه می‌یابد، اما کیسه سخت شامه‌ای (dural sac) و فضای زیر عنکبوتیه (subarachnoid space) تا سطح مهره دوم خاجی (S2) ادامه دارد. در انتهای نخاع، امتداد ریسمانمانندی از نرم شامه، از درون سخت‌شامه عبور کرده و یک لایه پوشاننده از S2 تا اولین مهره دنبالچه‌ای ایجاد می‌کند. این ساختار رشته انتهایی (filum terminale) نام دارد و نشان‌دهنده عقب‌نشینی نخاع است و همچنین از نخاع حمایت می‌کند. بخشی از رشته انتهایی که توسط سخت‌شامه پوشیده شده و از S2 تا دنبالچه‌ای ادامه دارد، رباط دنبالچه‌ای (coccygeal ligament) نامیده می‌شود. ریشه‌های پشتی و شکمی اعصاب نخاعی در زیر انتهای تحتانی نخاع در حد L2-L3، مجموعاً دم اسب (cauda equina/ horse's tail) نام دارند. در هنگام کشیدن (بزل) مایع مغزی-نخاعی در طی عمل پانکچر کمری (lumbar puncture)، برای جلوگیری از آسیب نخاع، سوزن از ناحیه تحتانی کمر (L4-L5) وارد می‌شود.

تنظیم مولکولی تمایز عصب در نخاع

نواحی پشتی (حسی) و شکمی (حرکتی) نخاع در حال تکوین به شیب غلظتی بین اعضای خانواده عامل رشد تغییر شکل دهنده بتا ($TGF-\beta$) از خانواده عوامل رشد که از لوله عصبی پشتی ترشح می‌گردند و SHH مترشح از نوتوکورد و صفحه کفی بستگی دارد (شکل ۱۴A-۱۸). در ابتدا، پروتئین‌های شکل دهنده استخوان ۴ و ۷ ($BMP4,7$) از اکتودرم روی لوله عصبی ترشح می‌شوند. حضور این پروتئین‌ها باعث ایجاد یک مرکز پیام‌رسانی دوم در صفحه سقفی می‌شود. سپس $BMP4$ در

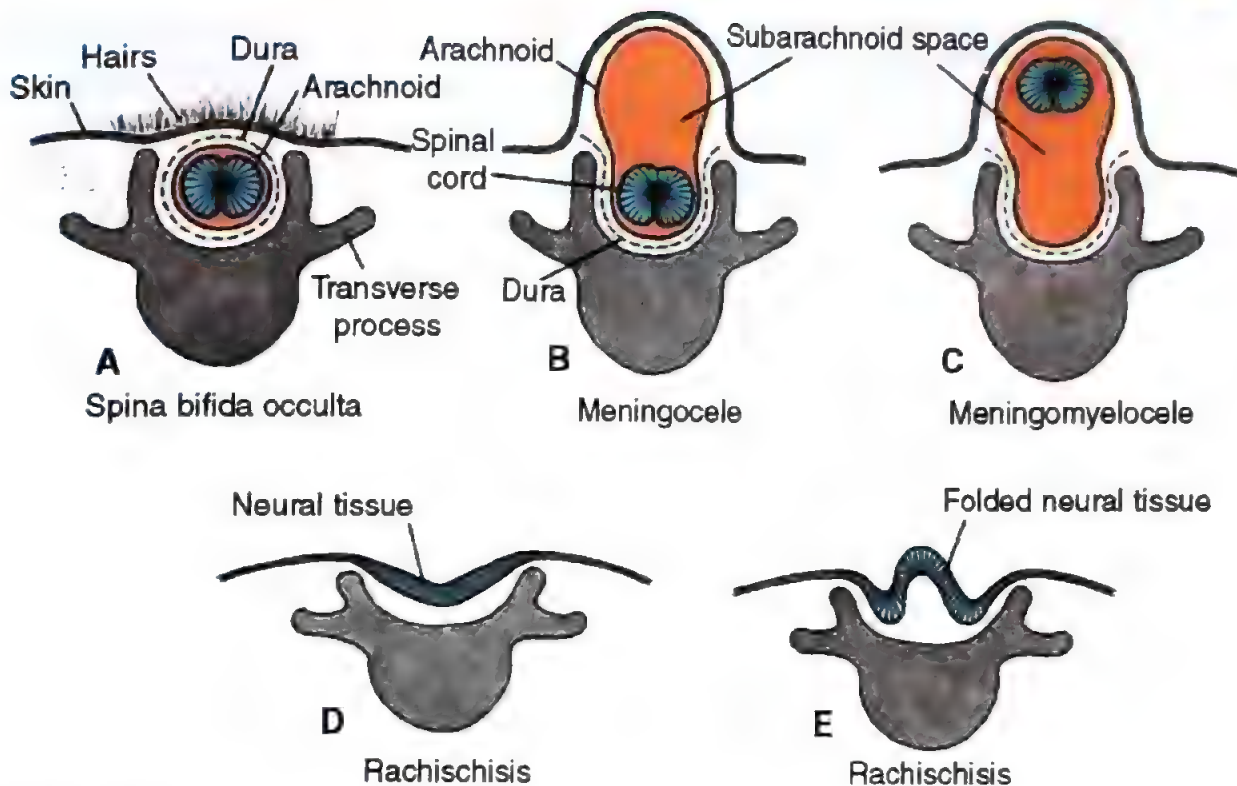
نکات بالینی

نقایص لوله عصبی

بیشتر نقایص نخاع در نتیجه بسته شدن غیرطبیعی چین‌های عصبی در هفته‌های سوم و چهارم تکوین رخ می‌دهند. این ناهنجاری‌ها، نقایص لوله عصبی (neural tube defects: NTDs) نام داشته و ممکن است مننژها، مهره‌ها، عضلات و پوست را درگیر کنند. احتمال تولد نوزاد مبتلا به NTDs (اسپینا بیفیدا و آنسفال) در جمعیت‌های مختلف متفاوت

است و ممکن است در برخی نواحی مثل شمال چین زیاد باشد (۱ مورد در هر ۲۰۰ تولد). میزان وقوع NTDs در ایالات متحده به دلیل غنی‌سازی فلوراید فلیک در سال ۱۹۹۸، تقریباً تا ۲۵ درصد کاهش یافته است (۱ مورد در هر ۱۵۰۰ تولد).

اسپینا بیفیدا (spina bifida) یک واژه عمومی برای NTDs است که ناحیه نخاع را درگیر می‌کند. اسپینا بیفیدا



شکل ۱۵-۱۸ A-E. تصاویر نشان‌دهنده انواع نقایص لوله عصبی (NTDs) در نخاع. اصطلاح اسپینا بیفیدا به همه نقایصی اطلاق می‌شود که در آنها قوس استخوانی یک مهره یا مهره‌های بیشتری در پشت نخاع به طور کامل تشکیل نشده است. در برخی از موارد، نقص استخوانی توسط پوست پوشیده می‌شود (اسپینا بیفیدای نهفته؛ ۱۸)، اما نخاع دست نخورده باقی می‌ماند. غالباً این نقص قابل تشخیص است چرا که توده‌ای از موهای تیره بر روی این ناحیه رشد می‌کنند. در مواردی که مننگوسل (B) وجود دارد، تنها یک کیسه مننژی پر از مایع از محل نقص بیرون می‌زنند. در حالی که مننگومیلوسل حاوی بافت عصبی در کیسه نیز هست (C)، راکیشیزی به نقایص لوله عصبی که در آن لوله عصبی نمی‌تواند بسته شود و گفته می‌شود که در نتیجه آن اسپینا بیفیدا ایجاد شده و بافت عصبی در معرض بوده و نکروزه می‌گردد. (D، E) راکیشیزی ممکن است در نواحی نخاعی یا مغزی لوله عصبی رخ دهد و شدیدترین حالات غیرطبیعی را ایجاد کند. بیشتر نقایص نخاع در ناحیه کمری - خاجی رخ می‌دهند. ۵۰ تا ۷۰ درصد همه نقایص لوله عصبی (NTDs) با استفاده اسید فولیک (۴۰۰ میکروگرم به صورت روزانه) توسط مادر، قبل و حین بارداری، قابل پیشگیری هستند.

زمانی تشخیص داده می‌شود که تصویربرداری با اشعه X در ناحیه پشت انجام شود.

انواع دیگر اسپینا بیفیدا شامل مننگوسل (meningocele) و میلو مننگوسل (myelomeningocele) است. این نقایص، NTDهای شدید هستند که در آن بافت عصبی و/یا مننژ از شکاف قوس مهره‌ای و پوست بیرون زده و کیسه‌ای شبیه کیست درست کرده است (شکل ۱۵-۱۸). این اختلال اکثراً در ناحیه کمری - خاجی دیده می‌شود و باعث نقایص نورولوژیک می‌گردد ولی معمولاً ناتوانی ذهنی رخ نمی‌دهد. در برخی موارد، ممکن است فقط پرده‌های مننژ پر از مایع بیرون بزنند [مننگوسل

شکافی در قوس‌های مهره‌ای است که ممکن است بافت عصبی زیر خود را هم درگیر کند. اسپینا بیفیدای نهفته (spina bifida occulta) شکاف قوس‌های مهره‌ای است که توسط پوست پوشیده شده و معمولاً بافت عصبی زیر خود را درگیر نمی‌کند (شکل ۱۵A-۱۸). اغلب این ناهنجاری در ناحیه خاجی (S1-S2) رخ می‌دهد و معمولاً مکان ابتلا توسط یک ناحیه مودار پوشیده شده است. این نقص در اثر عدم جوش خوردن قوس‌های مهره‌ای رخ داده و در حدود ۱۰ درصد افرادی که (از سایر جهات) طبیعی هستند، وجود دارد. معمولاً این ناهنجاری در هنگام تولد تشخیص داده می‌شود و منجر به ناتوانی نمی‌گردد. اسپینا بیفیدای نهفته

فتق منخچه به دلیل اتصال نخاع به ستون مهره‌ها در اثر تکوین غیرطبیعی اتفاق می‌افتد. با افزایش طول ستون مهره‌ها، اتصال نخاع، منخچه را به درون سوراخ جمجمه‌ای (فورامن مگنوم) کشیده و باعث قطع جریان مایع مغزی - نخاعی می‌شود. هیدروسفالی یا وارد کردن شنت بطنی - صفافی (ventriculoperitoneal shunt) درمان می‌شود. این شنت باعث تخلیه مایع مغزی - نخاعی از یکی از بطن‌های مغزی به حفره صفاق می‌گردد.

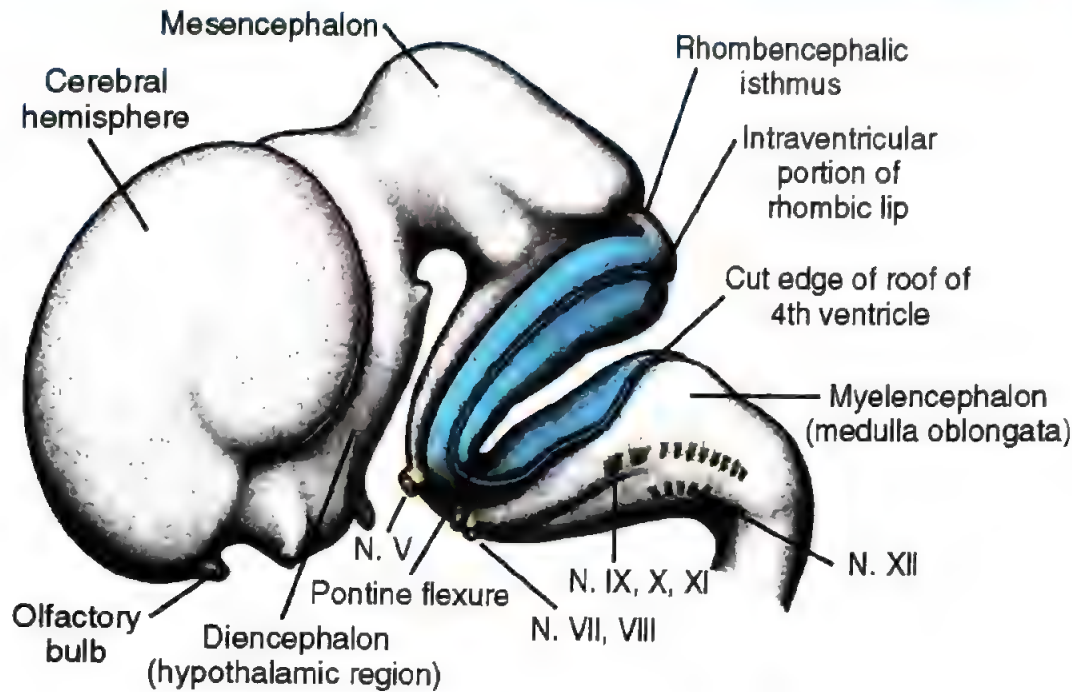
قبل از تولد با کمک اولتراسوند و تعیین مقدار AFP (آلفا فتوپروتئین) در سرم مادر و مایع آمنیون می‌توان اسپینا بیفیدا را تشخیص داد. مهره‌ها در هفته ۱۲ بارداری قابل رؤیت بوده و نقایص اتصالی در قوس‌های مهره‌ای قابل تشخیص هستند. یک روش درمانی آزمایشی، انجام عمل جراحی در رحم در حدود هفته ۲۲ حاملگی است. در این عمل با برش جراحی، جنین در دسترس قرار گرفته و جراح نقص را ترمیم می‌کند و دوباره جنین را به درون رحم باز می‌گرداند.

دمای بالا (هایپرترمی)، اسید والپروئیک و مصرف بیش از اندازه ویتامین A (hypervitaminosis A) و سایر تراتوژن‌ها، باعث ایجاد نقایص لوله عصبی (NTDs) می‌شوند. منشأ بسیاری از NTDها چند عاملی است و شانس ابتلای نوزاد بعدی در صورت تولد یک نوزاد مبتلا به NTD به طور معنی‌داری زیاد است. اگر زنان حداقل یک ماه قبل از بارداری و در طول بارداری، روزانه ۴۰۰ میکروگرم اسید فولیک استفاده کنند، می‌توانند از بروز NTDs جلوگیری کنند. چنین رویکردی میزان بروز NTDs را تا ۵۰ تا ۷۰ درصد کاهش می‌دهد. اسید فولیک همچنین میزان بروز بیماری طیفی اوتیسم (autism spectrum disorder: ASD) را کاهش می‌دهد. از آنجایی که حدوداً ۵۰ درصد همه بارداری‌ها بدون برنامه‌ریزی رخ می‌دهند، بنابراین توصیه می‌شود که همه زنان در سنین باروری روزانه از مولتی‌ویتامین‌های حاوی ۴۰۰ میکروگرم اسید فولیک استفاده کنند. به علاوه زنانی که یک کودک مبتلا به NTD دارند یا در خانواده آنها سابقه NTD وجود دارد، باید روزانه ۴۰۰ میکروگرم اسید فولیک مصرف کنند و سپس یک ماه قبل از اقدام برای بارداری تا ۳ ماه اول بارداری، این میزان را به ۴۰۰۰ میکروگرم (۴ میلی‌گرم) در هر روز برسانند.



شکل ۱۸-۱۶ بیمار مبتلا به اسپینا بیفیدای شدید. چندین مهره در ناحیه کمری - خاجی درگیر شده‌اند.

(meningocoele) (شکل ۱۵B-۱۸). ممکن است در برخی موارد، بافت عصبی نیز در کیست دیده شود [مننگومیلوسل (meningomyelocoele) (شکل ۱۵C-۱۸). در بعضی موارد، چین‌های عصبی برجسته نشده و به صورت توده‌ای پهن از بافت عصبی باقی می‌ماند [اسپینا بیفیدا با میلوشیزی (myeloschisis) یا راکیشیزی (rachischisis) (شکل‌های ۱۵D,E-۱۸ و ۱۶-۱۸). هیدروسفالی (hydrocephaly) در ۸۰ تا ۹۰ درصد کودکان مبتلا به NTDs دیده می‌شود و اغلب مرتبط با حضور ناهنجاری آرنولد - کیاری (Arnold-Chairi malformation) (فتق بخشی از منخچه به درون فورامن مگنوم) است. ناهنجاری آرنولد - کیاری باعث انسداد جریان مایع مغزی - نخاعی و ایجاد هیدروسفالی می‌شود.



شکل ۱۷-۱۸. نمای طرفی وزیکل‌های مغز در رویان ۸ هفته‌ای (CRL ~ ۳۷mm). صفحه سقفی رومبانسفالون برداشته شده تا بخش داخل بطنی لبه رومییک دیده شود. به منشأ اعصاب مغزی توجه کنید.

■ مغز

(oblongata) تبدیل می‌شود. بصل‌النخاع یک منطقه تغییر (transition zone) بین مغز و نخاع است. دیواره‌های طرفی (lateral walls) به بیرون برگشته میلنسفالون، عامل تمایز آن از نخاع است (شکل ۱۸-۱۸). صفحات بالی و قاعده‌ای که به وسیله شیار محدود کننده از هم جدا شده‌اند، به وضوح قابل تشخیص هستند. همانند نخاع، صفحه قاعده‌ای بصل‌النخاع حاوی هسته‌های حرکتی (motor nuclei) است. این هسته‌ها به سه گروه تقسیم می‌شوند: (۱) گروه وایران پیکری (somatic efferent) داخلی، (۲) گروه وایران احشایی اختصاصی (special visceral efferent) حدواسط و (۳) گروه وایران احشایی عمومی (general visceral efferent) (شکل ۱۸-۱۸C و جدول ۱-۱۸).

گروه وایران پیکری (سوماتیک) حاوی نورون‌های حرکتی است که امتداد سری سلول‌های شاخ قدامی (نخاع) را می‌سازند. از آنجایی که این گروه در بالا تا مزنسفالون امتداد می‌یابند، آنها را ستون حرکتی وایران پیکری (somatic efferent motor column) می‌نامند. در میلنسفالون، این ستون شامل نورون‌های عصب زیرزبانی (hypoglossal nerve) [XII] است که ساختار عضلانی زبان را عصب می‌دهند. در متنسفالون و مزنسفالون، این ستون به ترتیب حاوی

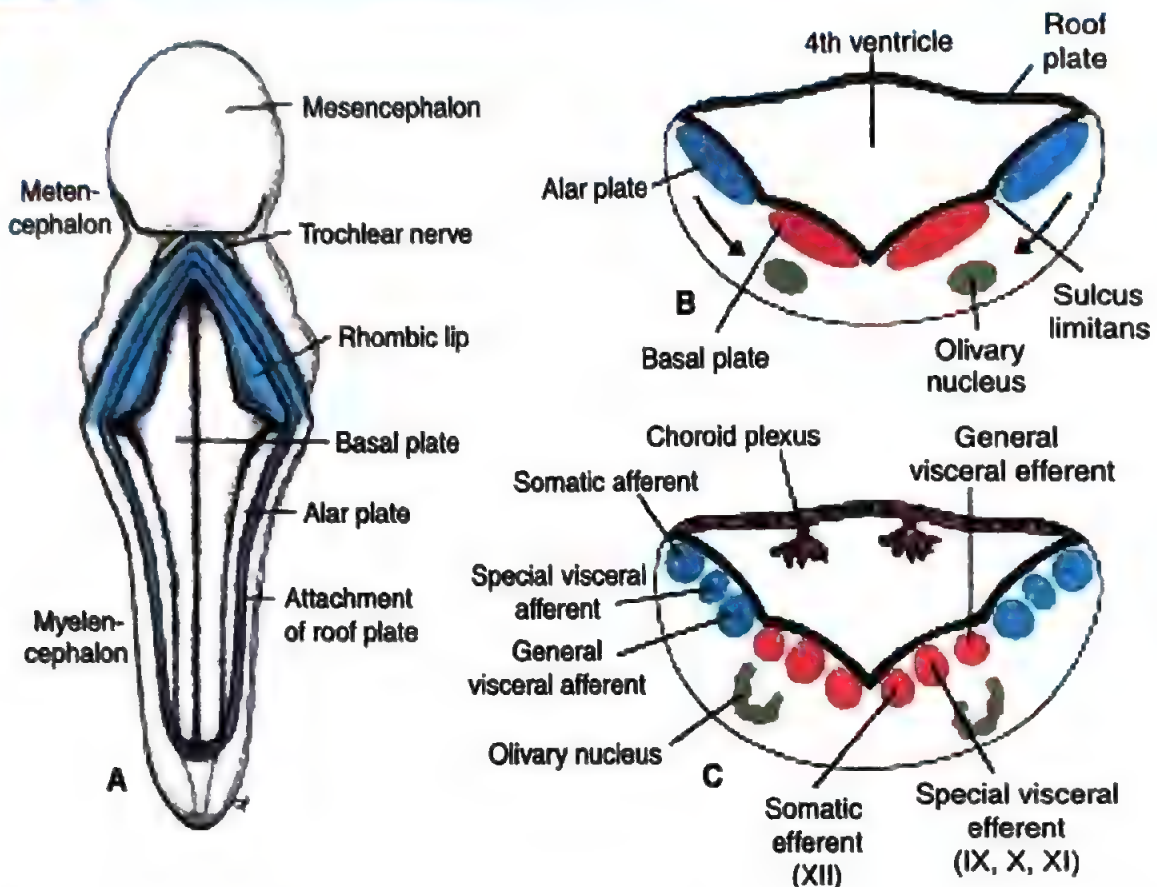
گاهی اوقات مغز به دو بخش ساقه مغز (brain stem) [شامل میلنسفالون، پل مغزی از متنسفالون و مزنسفالون] و مراکز بالاتر (higher centers) [مخچه و نیمکره مغزی] تقسیم می‌شود. ساقه مغزی امتداد مستقیم نخاع است و سازمان‌دهی مشابهی با آن دارد. بنابراین صفحات قاعده‌ای (basal plates) و صفحات بالی (alar plates) به ترتیب بیانگر نواحی حرکتی و حسی هستند و در طرفین خط وسط قرار دارند. با این وجود، مراکز بالاتر تقریباً هیچ‌کدام از این الگوی ساختاری پایه را ندارند بلکه در این مراکز، صفحات بالی مشخص‌تر و صفحات قاعده‌ای تحلیل رفته هستند.

رومبانسفالون: مغز خلفی

رومبانسفالون شامل میلنسفالون (دمی‌ترین وزیکل مغزی) و متنسفالون (که از خم پلی تا تنگه رومبانسفالون ادامه دارد) تشکیل شده است (شکل‌های ۱۸-۵ و ۱۷-۱۸).

میلنسفالون

میلنسفالون (myelencephalon) به بصل‌النخاع (medulla)



شکل ۱۸-۱۸. نمای پشتی کف بطن چهارم در رویان ۶ هفته‌ای بعد از برداشتن صفحه سقفی. به صفحات بالی و قاعدی در میلنسفالون توجه کنید. لبه رومبیک در متنسفالون قابل رؤیت است. B و C. موقعیت و تمایز صفحات قاعدی و بالی میلنسفالون در مراحل مختلف تکوین. به تشکیل گروه‌های هسته‌ای در صفحات قاعدی و بالی توجه کنید. پیکان‌ها مسیر طی شده توسط سلول‌های صفحه بالی به مجموعه هسته‌های زیتونی را نشان می‌دهند. شبکه کورویید مایع مغزی - نخاعی را تولید می‌کند.

را عصب‌دهی می‌کنند.

صفحه بالی شامل سه گروه از هسته‌های محل سیناپس حسی (sensory relay nuclei) است (شکل ۱۸-۱۸C و جدول ۱-۱۸). طرفی‌ترین (بیرونی‌ترین) این هسته‌ها، گروه آوران پیکری (somatic afferent) [حس عمومی] است که حس‌های درد، حرارت و لمس را از حلق از طریق عصب زبانی - حلقی (گلسوفارنژیال [IX]) دریافت می‌کند. گروه حدواسط، آوران اختصاصی (special afferent) بوده و پیام‌ها را از جوانه‌های چشایی زبان، کام، حلق دهانی و اپی‌گلوت و از عصب دهلیزی - حلزونی (وستیبولوکولار [VIII]) [برای حس‌های شنوایی و تعادل] دریافت می‌کند. گروه داخلی یا آوران احشایی عمومی (general visceral afferent) اطلاعات احشایی (interoceptive) را از قلب و دستگاه گوارش دریافت می‌کند. صفحه سقفی میلنسفالون از یک لایه منفرد از سلول‌های

نورون‌های اعصاب دور کننده (abducens [VI]) (شکل ۱۸-۱۹)، قرقره‌ای (trochlear [IV]) و محرکه چشم (oculomotor [III]) است (شکل ۱۸-۲۳). این اعصاب عضلات چشم را عصب‌دهی می‌کنند.

گروه وایران احشایی اختصاصی تا متنسفالون کشیده شده و ستون حرکتی وایران احشایی اختصاصی (special visceral efferent motor column) را تشکیل می‌دهند. نورون‌های حرکتی این ستون عصب‌دهی عضلات مخطط قوس‌های حلقی را تأمین می‌کنند. در میلنسفالون، این ستون حاوی نورون‌های اعصاب فرعی (accessory [XI])، واگ (vagus [X]) و زبانی - حلقی (glossopharyngeal [IX]) می‌باشد.

گروه وایران احشایی عمومی حاوی نورون‌های حرکتی است که عضلات غیرارادی مجاری تنفسی، لوله گوارش و قلب

جدول ۱-۱۸. سازماندهی نورون‌های صفحات بالی و قاعده‌ای در ساقه مغز

نوع	نوع عصب‌دهی	ساختارهای عصب‌دهی شده	اعصاب مغزی	جایگاه
وابران پیکری	عضله مخطط پیکری	عضلات خارجی چشم	III, IV ^a , VI	متنسفالون
(سوماتیک) عمومی	(سوماتیک)	زبان	XII	میلنسفالون
وابران احشایی	عضلات مخطط حلق	عضلات مشتق شده از	VII, V	متنسفالون
(برانشیال) ^b اختصاصی	(جدول ۱-۱۷ را نیز ببینید)	قوس‌های حلقی	X, IX	میلنسفالون
وابران احشایی عمومی	مسیرهای پاراسمپاتیک	تنگ‌کننده مردمک	III	مزنسفالون
	به چشم	مجاری تنفسی، احشاء، قلب،	X, IX	میلنسفالون
	عضلات صاف	غدد بزاقی		
آوران احشایی عمومی	احشا	حس درونی (interoceptive)	X	میلنسفالون
		[حس احشا] از لوله گوارش		
آوران اختصاصی	چشایی	حس چشایی از زبان، کام و	IX, VII	متنسفالون
	شنیدن و تعادل	اپی‌گلوت		میلنسفالون
		حلقون و کانال‌های نیم‌دایره	VIII	متنسفالون
آوران پیکری (سوماتیک)	حس عمومی از سر و	لمس، حرارت، درد از سر و	VII, V و IX	متنسفالون
عمومی	گردن	گردن؛ مخاط حفره دهان و		میلنسفالون
		حفره بینی و حلق		

a. عصب IV از متنسفالون منشأ می‌گیرد ولی به مزنسفالون می‌رود.

b. برانشیا (branchia) اصطلاح قدیمی است که به معنی آبشش‌ها (gills) می‌باشد. هر چند که قوس‌های حلقی تا حدی شبیه آبشش هستند ولی آبشش‌های حقیقی نیستند. بنابراین در مورد انسان اصطلاح حلقی (pharyngeal) صحیح است.

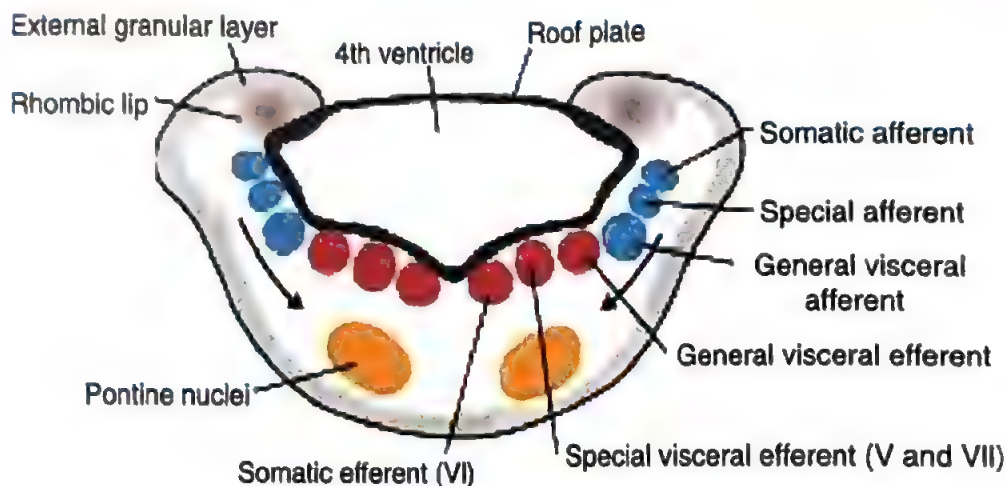
از صفحات قاعده‌ای مشتق شده‌اند و به عنوان مسیری برای رشته‌های عصبی بین نخاع و قشر مغز و قشر مخچه است. هر صفحه قاعده‌ای متنسفالون (شکل ۱۹-۱۸ و جدول ۱-۱۸) حاوی سه گروه نورون حرکتی است: (۱) گروه وابران پیکری داخلی که هسته عصب دور کننده (ابدوسنت) رامی‌سازد؛ (۲) گروه وابران احشایی اختصاصی که شامل هسته‌های اعصاب سه‌قلو (تری‌ژمینال) و صورتی (فاسیال) که به ترتیب اولین و دومین قوس حلقی را عصب‌دهی می‌کنند، می‌باشند و (۳) گروه وابران احشایی عمومی که آکسون‌های آنها غدد تحت فکی (ساب‌مندیبولار) و زیرزبانی (ساب‌لینگوال) را عصب‌دهی می‌کنند.

لایه حاشیه‌ای صفحات قاعده‌ای متنسفالون گسترده شده و پلی از رشته‌های عصبی متصل کننده نخاع به قشر مغز و قشر مخچه را می‌سازند. بنابراین، این بخش از متنسفالون پل مغزی (pons) [پل (bridge)] نام دارد. علاوه بر رشته‌های عصبی،

اپاندیمی پوشیده شده با مزانشیم عروقی (نرم‌شامه) تشکیل شده است (شکل ۱۸-۱۸C). این دو بخش در کنار هم، تحت عنوان پرده کوروئیدی (tela choroidea) شناخته می‌شوند. به علت تکثیر فعال مزانشیم عروقی، تعدادی اینواژیناسیون کیسه مانند به درون حفره بطنی زیرین برجسته می‌شود (شکل ۱۸-۱۸C). این اینواژیناسیون شبه کلافه‌ای، شبکه کوروئیدی (choroid plexus) که تولید کننده مایع مغزی - نخاعی است را می‌سازد.

متنسفالون

متنسفالون نیز مانند میلنسفالون با داشتن صفحات قاعده‌ای و بالی مشخص می‌گردد (شکل ۱۹-۱۸). از متنسفالون دو بخش جدید ایجاد می‌گردد: (۱) مخچه (cerebellum) که از صفحات بالی مشتق شده‌اند و به عنوان مرکز هماهنگی برای وضعیت و حرکت بدن است (شکل ۲۰-۱۸) و (۲) پل مغزی (pons) که



شکل ۱۸-۱۹. مقطع عرضی از بخش دمی متنسفالون. به تمایز نواحی هسته‌ای حرکتی و حسی مختلف به ترتیب در صفحات قاعده‌ای و بالی و موقعیت لبه‌های رومبیک که تا حدی به لومن بطن چهارم و تا حدی بالای محل اتصال صفحه سقفی برجسته شده‌اند، توجه کنید. پیکان‌ها جهت مهاجرت هسته‌های پل را نشان می‌دهند.

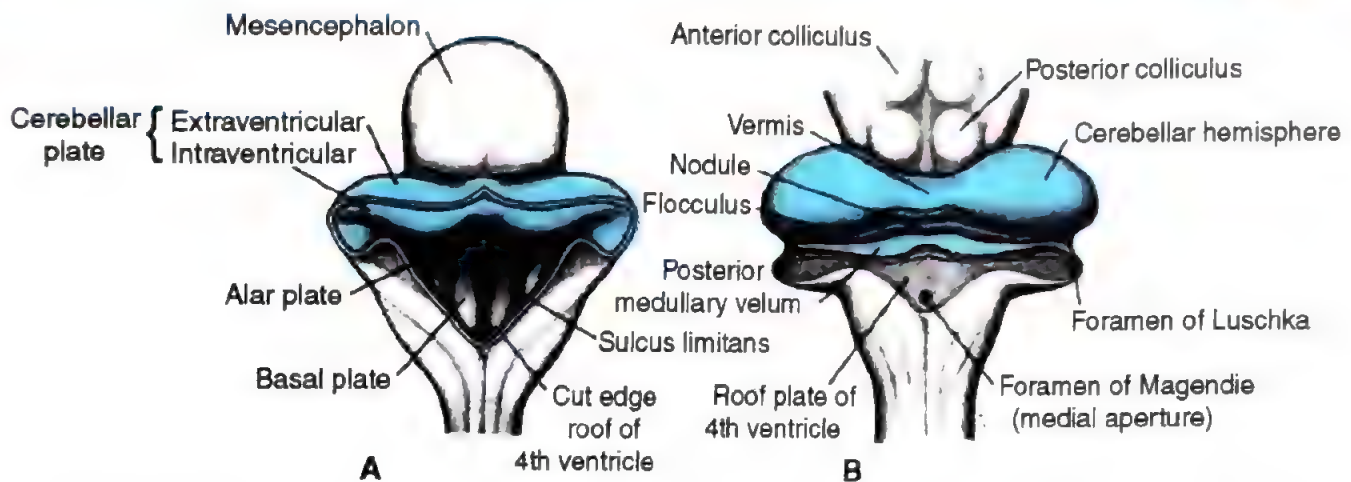
لوب فلوکولونودولار (flocculonodular lobe) از نظر تکاملی (فیلوژنتیکی) ابتدایی‌ترین بخش مخچه است. در ابتدا صفحه مخچه‌ای از لایه‌های نوروپایی تلیال، پوشاننده (mantle) و حاشیه‌ای (marginal) تشکیل شده است (شکل ۱۸-۲۱A). با ادامه تکوین، تعدادی سلول ایجاد شده از نوروپایی تلیوم به سطح مخچه مهاجرت می‌کنند و لایه گرانولار خارجی (external granular layer) را می‌سازند. سلول‌های این لایه با حفظ توانایی تکثیر، یک ناحیه تکثیر شوند در سطح مخچه ایجاد می‌کنند (شکل ۱۸-۲۱B,C).

انواع مختلفی از سلول‌ها در ماه ششم تکوین از لایه گرانولار خارجی شکل می‌گیرند. برخی از این سلول‌ها به سمت سلول‌های پورکنز (purkinje cells) در حال تمایز (که خودشان در جهت مخالف به سمت سطح جابه‌جا می‌شود) مهاجرت کرده (شکل ۱۸-۲۲) و به لایه درونی سلول‌های گرانول (inner layer of granule cells) تبدیل می‌شوند. این لایه در مخچه کاملاً تمایز یافته، لایه سلول گرانول (granule cell layer) نامیده می‌شود. سلول‌های در حال تقسیم در ماده سفید مخچه نیز سلول‌های سبکی (basket) و ستاره‌ای (stellate) را می‌سازند. قشر مخچه که از سلول‌های پورکنز، نورون‌های گلژی نوع ۲ (Golgi II neurons) و نورون‌های به وجود آمده از لایه گرانولار خارجی تشکیل شده است، بعد از تولد اندازه واقعی خود را کسب می‌کند (شکل ۱۸-۲۲B). هسته‌های عمقی مخچه مثل هسته دندانه‌ای

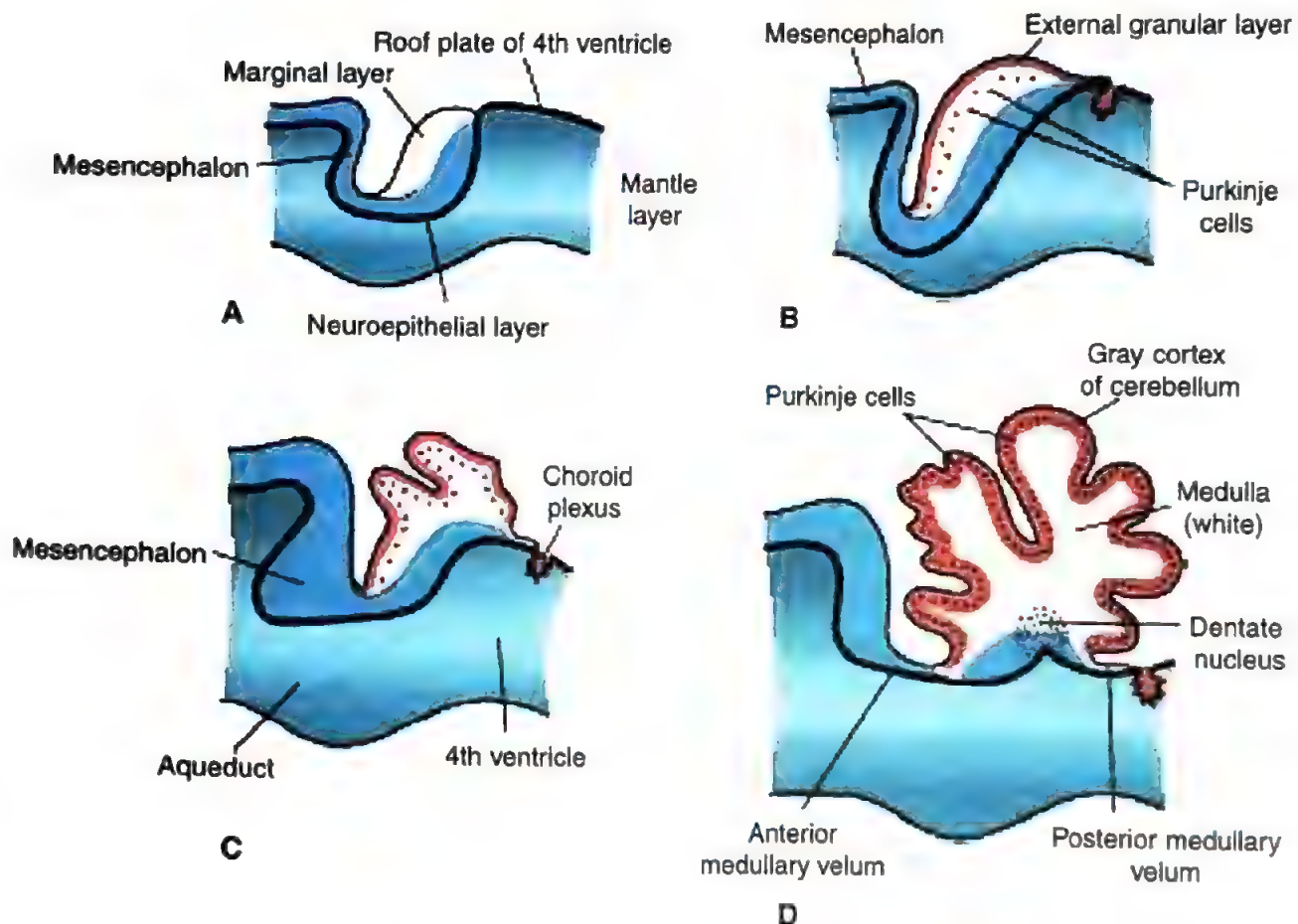
پل مغزی حاوی هسته‌های پل (pontine nuclei) می‌باشد. این هسته‌های پل از صفحات بالی متنسفالون و میلنسفالون منشأ گرفته‌اند (شکل ۱۸-۱۹، پیکان‌ها). صفحات بالی متنسفالون حاوی سه گروه از هسته‌های حسی هستند: (۱) گروه آوران پیکری (سوماتیک) طرفی که حاوی نورون‌های عصب سه‌قلو (تری‌ژمینال) است، (۲) گروه آوران اختصاصی و (۳) گروه آوران احشایی عمومی (شکل ۱۸-۱۹؛ جدول ۱-۱۸).

مخچه

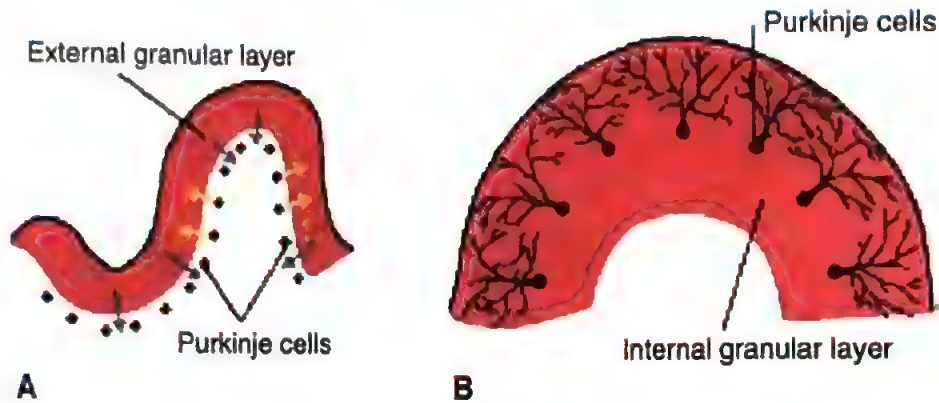
بخش‌های پشتی-طرفی (دورسولترال) صفحات بالی به سمت داخل خمیده شده و لبه‌های رومبیک (rhombic lips) را می‌سازند (شکل ۱۸-۱۸). لبه‌های رومبیک در بخش دمی متنسفالون به طور وسیعی از هم جدا هستند ولی بلافاصله در زیر متنسفالون، در خط وسط به هم می‌رسند (شکل ۱۸-۲۰). عمیق‌تر شدن خمیدگی پل، لبه‌های رومبیک را در جهت سری - دمی فشار داده و باعث ایجاد صفحه مخچه‌ای (cerebellar plate) می‌شود (شکل ۱۸-۲۰). در یک رویان ۱۲ هفته‌ای، این صفحه شامل یک بخش مرکزی کوچک به اسم کریمینه (vermis) و دو بخش طرفی تحت عنوان نیمکره (hemisphere) است. سپس یک شیار عرضی (transverse fissure)، نسدول (nodule) را از کریمینه و فلوکوس (flocculus) را از نیمکره‌ها جدا می‌کند (شکل ۱۸-۲۰B).



شکل ۲۰. ۱۸. A. نمای پشتی مزنسفالون و رومبنسفالون در رویان ۸ هفته‌ای. سقف بطن چهارم برداشته شده تا کف آن دیده شود. B. نمای مشابه در جنین ۴ ماهه. به شیار کوروتید و سوراخ‌های داخلی و طرفی در سقف بطن چهارم توجه کنید.



شکل ۲۱. ۱۸. مقاطع سائیتال سقف متنسفالون که تکوین مخچه را نشان می‌دهند. ۱. هفته هشتم (تقریباً ۳۰ میلی‌متر). B. هفته دوازدهم (۷۰ میلی‌متر). ۲. هفته سیزدهم. ۳. هفته پانزدهم. به تشکیل لایه گرانولار خارجی در سطح صفحه مخچه‌ای توجه کنید (B و C). در مراحل بعدی، سلول‌های لایه گرانولار خارجی به درون مهاجرت می‌کنند تا همراه با سلول‌های پورکنر، قشر نهایی مخچه را تشکیل دهند. هسته دنداندار یکی از هسته‌های عمقی مخچه است. به پرده قدامی و خلفی (anterior and posterior velum) توجه کنید.



شکل ۱۸-۲۲. مراحل تکوین قشر مخچه. A. لایه گرانولار خارجی در سطح مخچه یک لایه تکثیری می‌سازد به طوری که برخی سلول‌ها به سمت درون مهاجرت می‌کنند (پیکان‌ها)، تا یک لایه درونی از سلول‌های گرانول بسازند. این لایه بعداً در مخچه کاملاً تمایز یافته، لایه سلول گرانول (granule cell layer) نامیده می‌شود. سلول‌های سبیدی و ستاره‌ای از سلول‌های در حال تکثیر در ماده سفید مخچه منشأ می‌گیرند. B. قشر مخچه پس از تولد. سلول‌های پورکنز تمایز یافته، لایه مولکولار در سطح و لایه گرانولار درونی در زیر سلول‌های پورکنز دیده می‌شوند.

کولیکولوس‌ها در اثر موجی از نوروبلاست‌های در حال مهاجرت به درون لایه حاشیه‌ای رویی ایجاد می‌شوند و در آنجا به صورت چند لایه آرایش می‌یابند (شکل ۱۸-۲۳B).

(dentate nucleus) قبل از تولد به موقعیت نهایی خود می‌رسند (شکل ۱۸-۲۱D).

مزنسفالون: مغز میانی

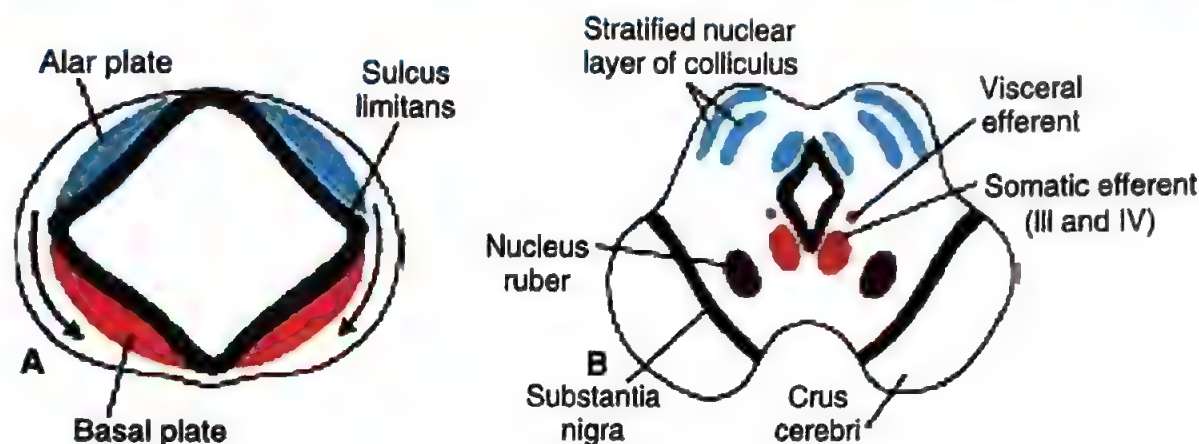
پروژنسفالون: مغز قدامی
پروژنسفالون شامل تلنسفالون که نیمکره‌های مغز را می‌سازد و دینسفالون که جام و ساقه بینایی، هیپوفیز، تالاموس، هیپوتالاموس و اپی‌فیز را می‌سازد، است.

هر صفحه قاعده‌ای مزنسفالون (شکل ۱۸-۲۳) حاوی دو گروه از هسته‌های حرکتی است: (۱) گروه وایران پیکری داخلی که شامل اعصاب محرکه چشم (اکولوموتور) و قرقره‌ای (تروکلنار) [این اعصاب به عضلات چشم عصبدهی می‌کنند] است و (۲) گروه وایران احشایی عمومی که گروه کوچکی است و شامل هسته ادینگر - وستفال (nucleus of Edinger-Westphal) که به عضله اسفنکتر مردمک عصبدهی می‌کنند، است (شکل ۱۸-۲۳B). لایه حاشیه‌ای هر صفحه قاعده‌ای بزرگ شده و ستون مغزی (crus cerebri) را می‌سازد. این ستون‌ها مسیرهایی برای رشته‌های عصبی در حال نزول از قشر مغز به مراکز پایین‌تر در پل مغزی و نخاع هستند. در ابتدا، صفحات بالی مزنسفالون به صورت دو برجستگی طولی به نظر می‌رسند که یک فرورفتگی میانی کم‌عمق آنها را از هم جدا می‌کند (شکل ۱۸-۲۳). با تکوین بیشتر، یک ناودان عرضی هر دو برجستگی را به کولیکولوس‌های (برجستگی‌های) قدامی (فوقانی) و خلفی (تحتانی) تقسیم می‌کند (شکل ۱۸-۲۳B). کولیکولوس‌های خلفی (posterior colliculi) به عنوان یک ایستگاه سیناپس برای رفلکس‌های شنوایی و کولیکولوس‌های قدامی (anterior colliculi) به عنوان مراکز ارتباط و رفلکس برای ایمپالس‌های بینایی عمل می‌کنند.

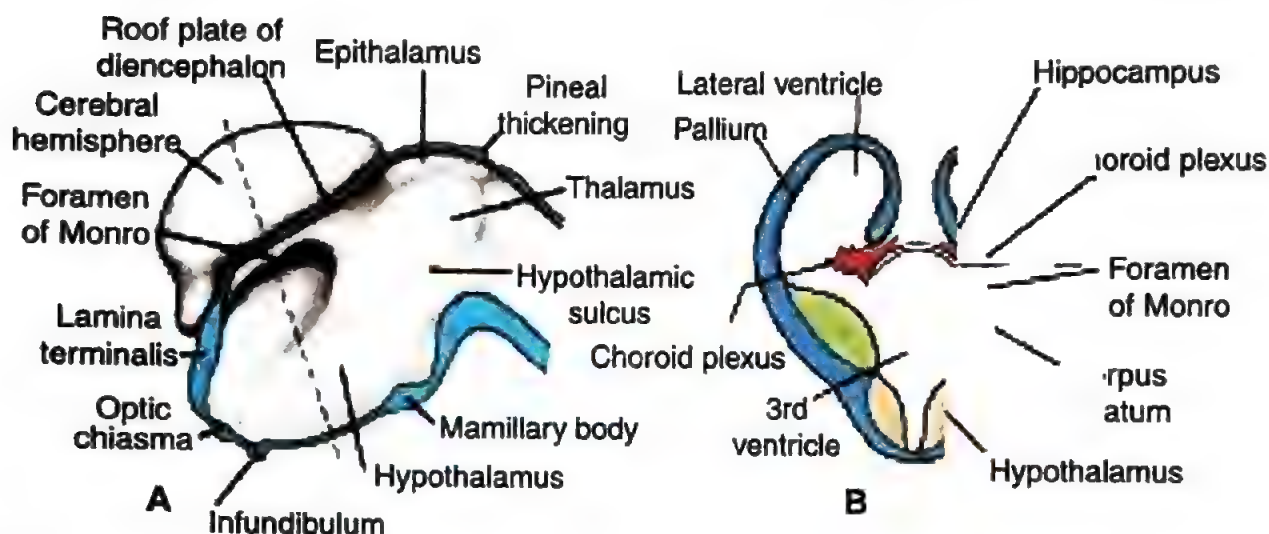
دینسفالون

صفحه سقفی و اپی‌فیز

دینسفالون از بخش میانی پروژنسفالون تکوین می‌یابد (شکل‌های ۱۸-۵ و ۱۸-۱۷) و به نظر می‌رسد از یک صفحه سقفی و دو صفحه بالی تشکیل شده است اما فاقد صفحات کفی و قاعده‌ای است [نکته جالب این است که بیان SHH (نشانه ساختار خط وسطی شکمی) در کف دینسفالون، بیانگر وجود صفحه کفی است]. صفحه سقفی دینسفالون شامل یک لایه منفرد از سلول‌های اپاندیمی پوشیده شده توسط مزانشیم عروقی است. این دو لایه همراه با هم به شبکه کوروئیدی بطن سوم تبدیل می‌شوند (شکل ۱۸-۳۰). دمی‌ترین بخش صفحه سقفی، جسم صنوبری (pineal body) یا اپی‌فیز (epiphysis) را می‌سازد. این جسم در ابتدا به صورت ضخیم‌شدگی اپی‌تلیومی در خط وسط ایجاد می‌شود و در هفته هفتم بیرون‌زدگی پیدا می‌کند (شکل‌های ۱۸-۲۴ و ۱۸-۲۵). در



شکل ۱۸-۲۳. A و B. موقعیت و تمایز صفحات قاعده‌ای و بالی در مزنسفالون در مراحل مختلف تکوین. پیکان‌ها در تصویر A، مسیر طی شده توسط سلول‌های صفحه بالی برای تشکیل هسته قرمز (nucleus ruber) و ماده سیاه (substantia nigra) را نشان می‌دهند. به هسته‌های حرکتی مختلف در صفحه قاعده‌ای توجه کنید.



شکل ۱۸-۲۴. A. سطح داخلی نیمه راست پروزنسفالون در رویان ۷ هفته‌ای. B. مقطع عرضی از پروزنسفالون در سطح خط چین‌های تصویر A. جسم مخطط به کف بطن طرفی و سوراخ مونرو برجسته می‌شود.

(شکل‌های ۱۸-۲۴ و ۱۸-۲۵).

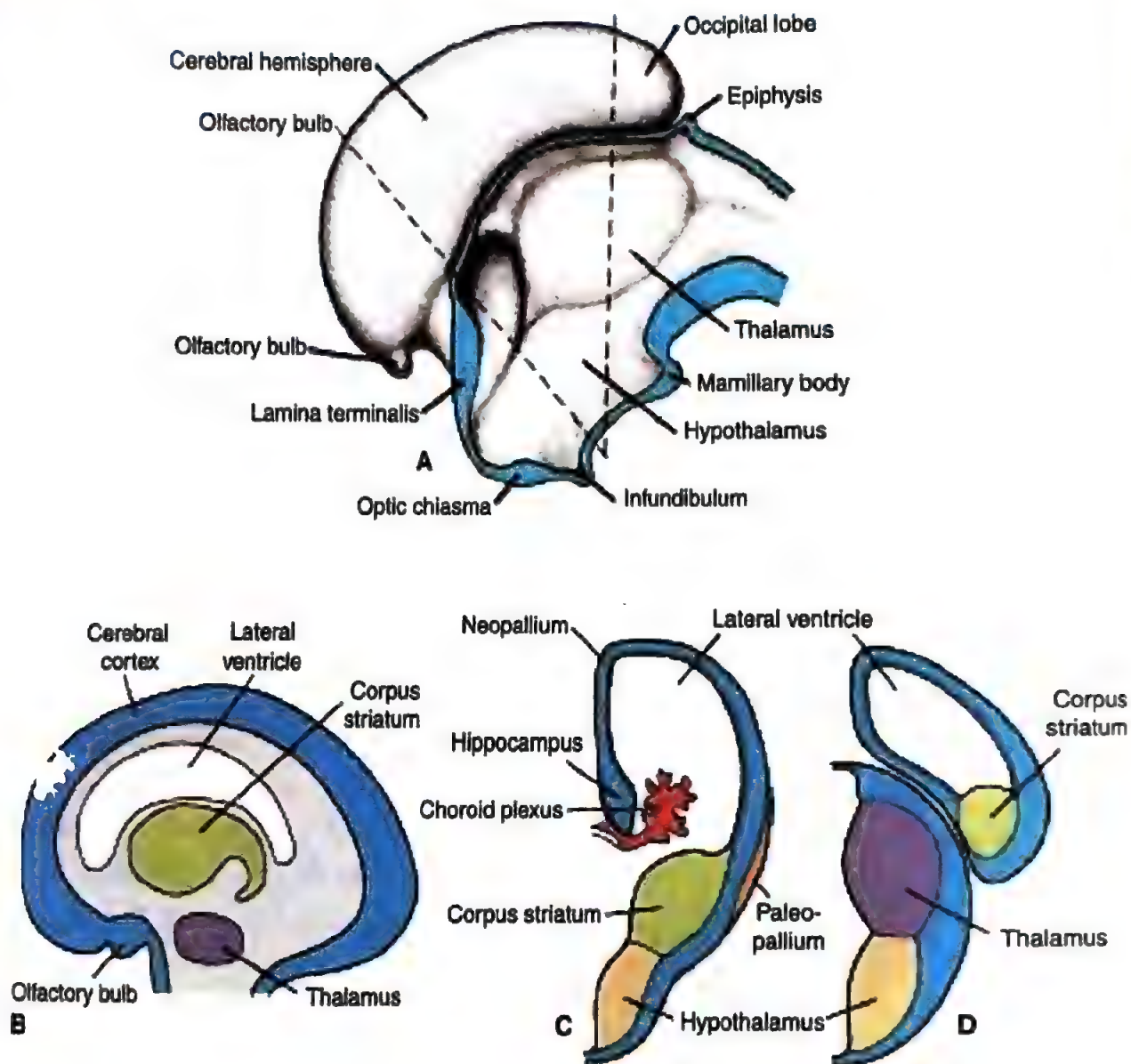
در نتیجه فعالیت تکثیری، تالاموس به تدریج به درون لومن دینسفالون برجسته می‌شود. گاهی اوقات بزرگی بیش از حد این برجستگی، باعث اتصال مناطق چپ و راست تالاموس و ایجاد توده حدواسط (massa intermedia) یا اتصال بین تالاموسی (interthalamic connexus) می‌گردد.

هیپوتالاموس قسمت تحتانی صفحه بالی را تشکیل می‌دهد و به تعدادی ناحیه هسته‌ای تنظیم کننده فعالیت احشایی مثل خواب، هضم غذا، دمای بدن و رفتار هیجانی تمایز می‌یابند. یکی از این گروه‌ها، جسم پستانی (mamillary body) است که برآمدگی مشخصی را در سطح شکمی هیپوتالاموس در

نهایت جسم صنوبری تبدیل به یک ارگان توپر در سقف مزنسفالون می‌شود (شکل ۱۸-۳۰). در تاریکی و روشنایی، جسم پینه‌آل (صنوبری) بر روی غدد درون‌ریز و ریتم‌های رفتاری تأثیر می‌گذارد. در فرد بالغ، رسوب کلسیم در اپی‌فیز نشانه‌ای برای رادیوگراف‌های مجامعه به کار می‌رود.

صفحه بالی، تالاموس و هیپوتالاموس

صفحات بالی، دیواره‌های طرفی دینسفالون را می‌سازند. یک ناودان تحت عنوان شیار هیپوتالاموسی (hypothalamic sulcus) این صفحه را به یک ناحیه پشتی به نام تالاموس و یک ناحیه شکمی به نام هیپوتالاموس تقسیم می‌کند.



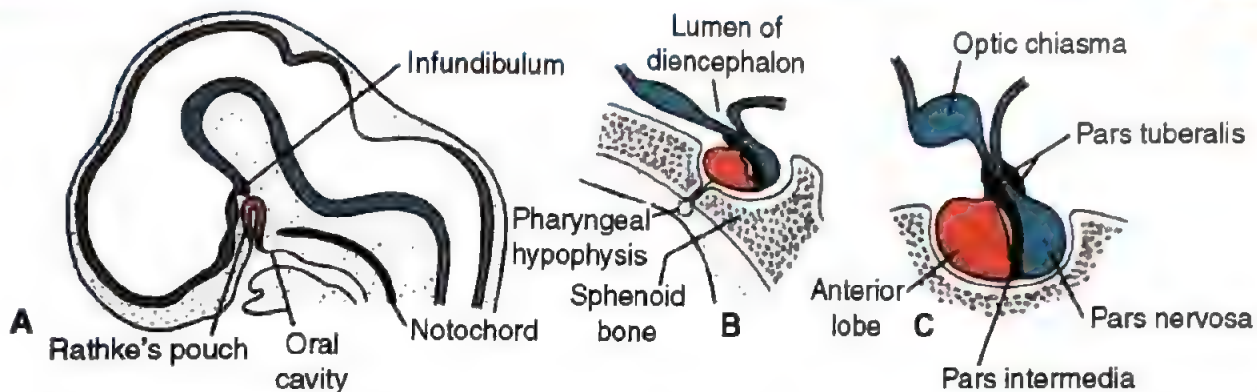
شکل ۱۸-۲۵. سطح داخلی نیمه راست تلسفالون و دینسفالون در رویان ۸ هفته‌ای، B. تصویر شماتیک نشان‌دهنده ارتباط بطن طرفی، جسم مخطط و تالاموس. C و D. مقاطع عرضی نیمه راست تلسفالون و دینسفالون در سطح خط‌چین‌های تصویر A.

اکتودرمی از حفره دهان ابتدایی یا استومودئوم (stomodeum) که دقیقاً در جلوی غشای دهانی - حلقی قرار داشته و بن‌بست راتکه (Rathke's pouch) نام دارد و (۲) یک امتداد رو به پایین از دینسفالون به نام اینفاندیبولوم (infundibulum) (شکل ۱۸-۲۶). در رویان تقریباً ۳ هفته‌ای، بن‌بست راتکه به صورت یک

طرفین خط وسط ایجاد می‌کند (شکل‌های ۱۸-۲۴A و ۱۸-۲۵A).

هیپوفیز یا غده رهبر

هیپوفیز (hypophysis) یا غده رهبر (pituitary gland) از دو بخش کاملاً مختلف منشأ می‌گیرد: (۱) یک بیرون‌زدگی



شکل ۲۶-۱۸. A. مقطع ساژیتال از بخش سری رویان ۶ هفته‌ای که بن‌بست راتکه را به صورت بیرون‌زدگی پشتی از حفره دهان و اینفاندیبولوم را به صورت ضخامتی در کف دینسفالون نشان می‌دهد. B و C. مقاطع ساژیتال هیپوفیز در حال تکوین به ترتیب در هفته‌های ۱۱ و ۱۶ تکوین. به تشکیل بخش لوله‌ای احاطه کننده ساقه بخش عصبی دقت کنید.

نکات بالینی

نقایص هیپوفیزی

گاهی اوقات یک بخش کوچک از بن‌بست راتکه در سقف حلق تحت عنوان **هیپوفیز حلقی (pharyngeal hypophysis)** باقی می‌ماند. **کرانیوفارنژیوما (craniopharyngioma)** از بقایای بن‌بست راتکه ایجاد می‌شود. ممکن است این تومور درون زین ترکی یا در امتداد ساقه هیپوفیز اما معمولاً در بالای زین ترکی تشکیل شود و باعث هیدروسفالی و یا اختلالات عملکردی هیپوفیز (مثل دیابت بی‌مزه و اختلال رشد) گردد.

۱۸-۲۴ و ۱۸-۲۵). حفرات نیمکره‌ها یا همان **بطن‌های طرفی** از طریق **سوراخ بین‌بطنی مونرو** با لومن دینسفالون ارتباط دارند (شکل ۱۸-۲۴).

نیمکره‌های مغزی

نیمکره‌های مغزی در ابتدای هفته پنجم تکوین به صورت بیرون‌زدگی‌های دوطرفه دیواره طرفی پروزنسفالون ظاهر می‌شوند (شکل ۱۸-۲۴). تا اواسط ماه دوم، بخش قاعده‌ای نیمکره‌ها (یعنی همان بخشی که امتداد رو به جلوی تالاموس را می‌سازد) (شکل ۱۸-۲۴A) شروع به رشد کرده و به داخل لومن بطن‌های طرفی و کف سوراخ مونرو برجسته می‌گردند (شکل‌های ۱۸-۲۴B و ۱۸-۲۵A,B). در مقاطع عرضی، این ناحیه که رشد سریعی دارد، نمای مخطط پیدا کرده و از این رو

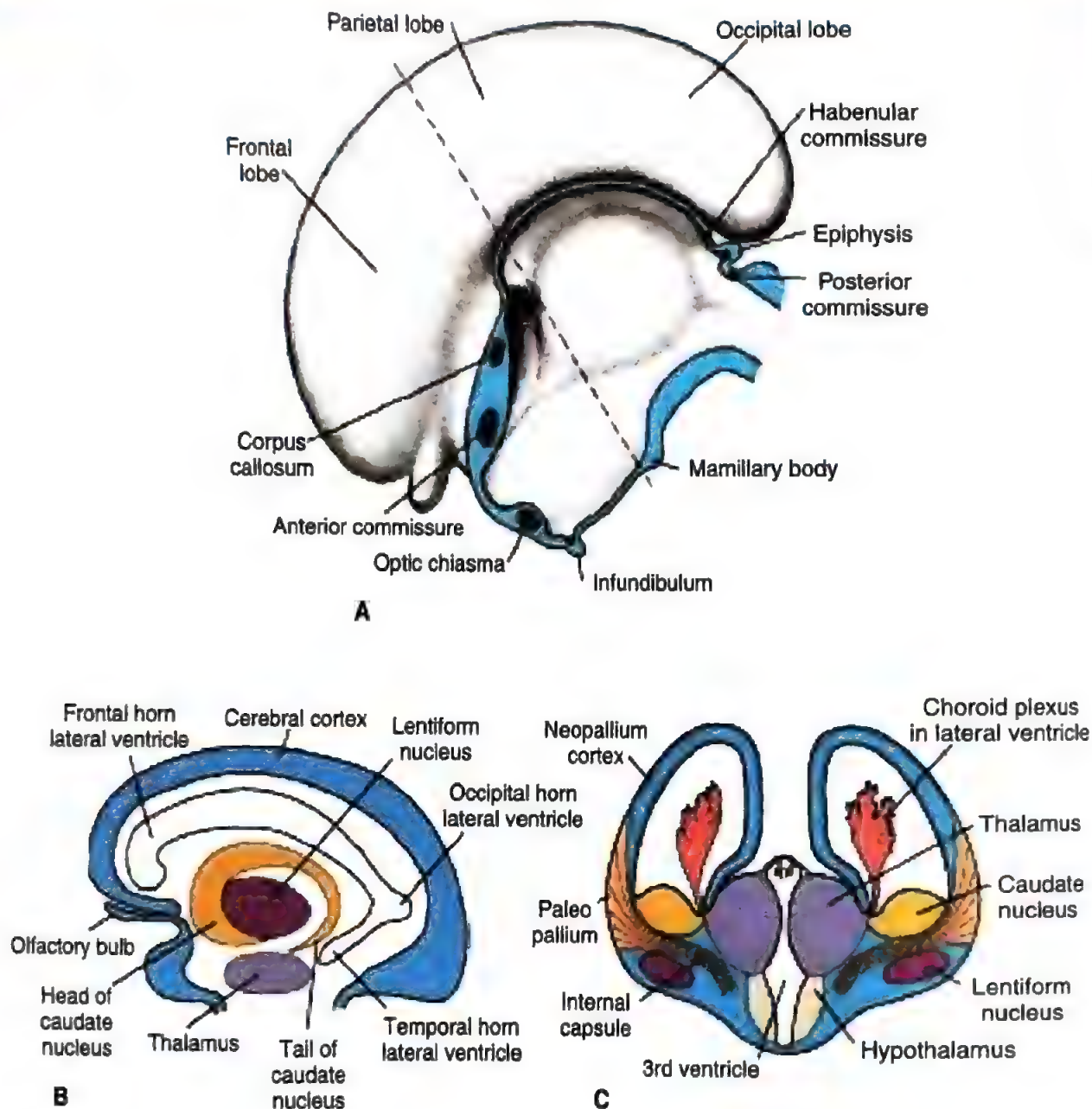
برآمدگی از حفره دهان ظاهر شده که در ادامه در جهت پشت و به سمت اینفاندیبولوم رشد می‌کند. تا انتهای ماده دوم، بن‌بست راتکه ارتباط خود را با حفره دهان از دست داده و سپس در تماس نزدیک با اینفاندیبولوم قرار می‌گیرد.

در مراحل بعدی تکوین، تعداد سلول‌های دیواره قدامی بن‌بست راتکه به سرعت افزایش یافته و **لوب قدامی (anterior lobe)** یا **آدنوهیپوفیز (adenohypophysis)** را می‌سازند (شکل ۱۸-۲۶B). یک امتداد کوچکی از این لوب به نام **بخش لوله‌ای (pars tuberalis)** در امتداد ساقه اینفاندیبولوم رشد کرده و در نهایت آن را احاطه می‌کند (شکل ۱۸-۲۶C). دیواره خلفی بن‌بست راتکه، **بخش حدواسط (pars intermedia)** را می‌سازد. به نظر می‌رسد که این بخش در انسان اهمیت کمتری دارد.

اینفاندیبولوم، **ساقه (stalk)** و **بخش عصبی (pars nervosa)** یا **لوب خلفی (posterior lobe)** **هیپوفیز** یا **نوروهیپوفیز (neurohypophysis)** را می‌سازد (شکل ۱۸-۲۶C). این بخش از سلول‌های نورگلیال تشکیل شده و حاوی تعدادی از رشته‌های عصبی منشأ گرفته از ناحیه هیپوتالاموس می‌باشد.

تلسفالون

تلسفالون سری‌ترین و بزرگ‌ترین مغزی می‌باشد که از دو بیرون‌زدگی طرفی به نام **نیمکره‌های مغزی (cerebral hemispheres)** و یک بخش میانی به نام **تیغه انتهایی (lamina terminales)** تشکیل شده است (شکل‌های ۱۸-۵،

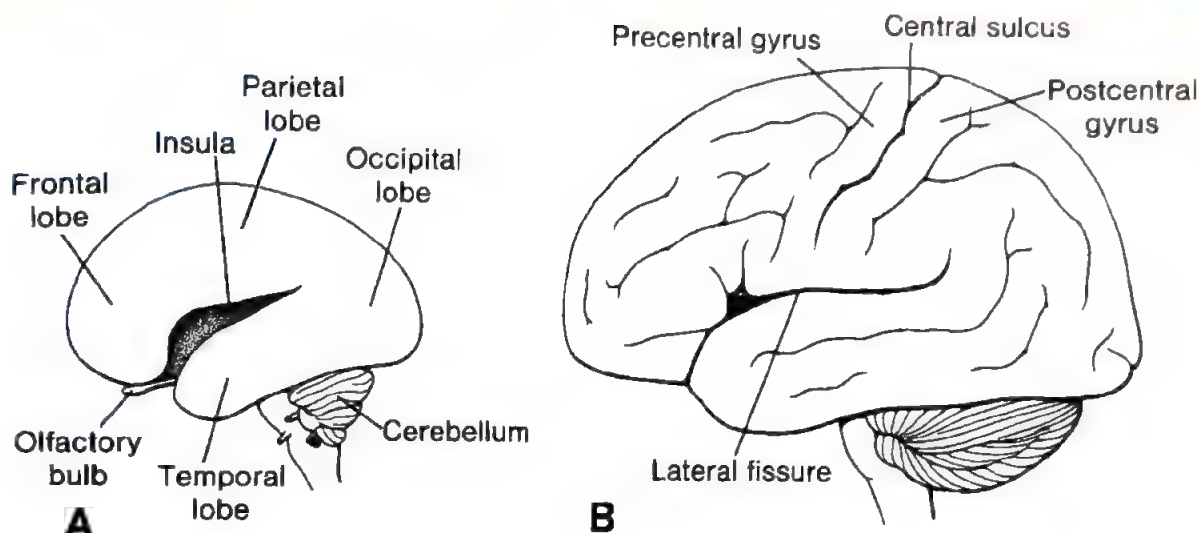


شکل ۲۷-۱۸. سطح داخلی نیمه راست تلسفالون و دینسفالون در رویان ۱۰ هفته‌ای. B. نمای شماتیک نشان‌دهنده ارتباط بین شاخ‌های بطن طرفی، هسته دمی، هسته عدسی شکل و تالاموس. C. مقطع عرضی از نیمکره‌ها و دینسفالون در سطح خط چین‌های تصویر A.

عروقی با یکدیگر شبکه کوروئیدی را در هر بطن طرفی را می‌سازند. شبکه‌های کوروئید در سقف هر نیمکره ساخته می‌شود، اما به علت رشد نامتناسب بخش‌های مختلف نیمکره‌ها، هر شبکه در امتداد شکاف کوروئیدی (choroidal fissure) به درون بطن‌های طرفی برآمده می‌شود (شکل‌های ۱۸-۲۵ و ۱۸-۲۷). بلافاصله در بالای شکاف کوروئیدی، دیواره بطن‌ها ضخیم شده و هیپوکامپ (hippocampus) را

جسم مخطط (corpus striatum) نامیده می‌شود (شکل ۱۸-۲۵B).

در ناحیه‌ای که دیواره نیمکره به سقف دینسفالون متصل می‌شود، نوروبلاست‌ها در دیواره تکوین نمی‌یابند و بنابراین دیواره بسیار نازک باقی می‌ماند (شکل ۱۸-۲۴B). در اینجا، دیواره نیمکره‌ها از یک لایه منفرد از سلول اپاندیمی پوشیده شده توسط مزانشیم عروقی، تشکیل می‌گردد. دیواره و مزانشیم



شکل ۲۸-۱۸. تکوین شکنج ها و شیارها در سطح طرفی نیمکره های مغزی. A. ماه هفتم. B. ماه نهم.

تختانی به ترتیب باعث ایجاد سه لوب پیشانی (فرونتال)، گیجگاهی (تمپورال) و پس سری (اکسیپیتال) می شود. کاهش سرعت رشد منطقه قرار گرفته بر روی جسم مخطط، باعث ایجاد یک فرو رفتگی در بین لوب های فرونتال و تمپورال می گردد که اینسولا (insula) نام دارد (شکل ۲۸A-۱۸). در آینده این ناحیه به وسیله رشد بیش از حد لوب های مجاور پوشیده می شود و در هنگام تولد کاملاً پوشیده شده است. رشد بسیار سریع نیمکره های مغز در مراحل آخر زندگی جنینی، باعث ایجاد برآمدگی ها یا شکنج های (gyri) زیادی در سطح مغز می گردد. البته این شکنج ها توسط شکاف ها یا شیارهایی (sulci) از هم جدا می شوند (شکل ۲۸B-۱۸).

تکوین قشر مغز

قشر مغز از پالیوم (pallium) تکوین می یابد (شکل ۲۴B-۱۸). پالیوم سه ناحیه دارد: (۱) پالتوکورتکس (paleocortex) یا پالتوپالیوم (paleopallium)، (۲) آرکی کورتکس (archicortex) یا آرکی پالیوم (archipallium) و (۳) نئوکورتکس (neocortex) یا نئوپالیوم (neopallium) (شکل های ۲۵C-۱۸ و ۲۷C-۱۸). به لحاظ فیلوژنتیکی، آرکی پالیوم در ارتباط با قشر بویایی بوده و هیپوکامپ و پالتوپالیوم (که قدیمی ترین بخش های قشر است) را می سازد. به لحاظ فیلوژنتیکی نئوپالیوم جدیدترین قسمت قشر بوده و ۹۰ درصد ساختار قشر را تشکیل می دهند.

در نئوپالیوم، موجی از نوروبلاست ها به ناحیه زیر نرم شامه

می سازند (شکل های ۲۴B-۱۸ و ۲۵B-۱۸). عملکرد اولیه این ساختار بویایی (olfaction) است و به درون بطن های طرفی برآمده می شود.

نیمکره ها با گسترش بیشتر، نمای طرفی دینسفالون، مزنسفالون و بخش سری متنسفالون را می پوشانند (شکل های ۲۷-۱۸ و ۲۸-۱۸). جسم مخطط (شکل ۲۴B-۱۸) که بخشی از دیواره نیمکره ها است نیز به سمت عقب گسترش یافته و به دو بخش تقسیم می گردد: (۱) یک بخش پشتی - داخلی به نام هسته دمی (caudate nucleus) و (۲) یک بخش شکمی - طرفی به نام هسته عدسی شکل (lentiform nucleus) که از پوتامن (putamen) و گلوبوس پالیدوس (globus pallidus) تشکیل شده است (شکل ۲۷B-۱۸). این تقسیم شدن توسط آکسون هایی که از قشر نیمکره ها خارج یا به آنها وارد شده و از توده هسته های جسم مخطط می گذرند، انجام می گیرد. بنابراین، به مجموعه این رشته ها، کپسول داخلی (internal capsule) گفته می شود (شکل ۲۷B-۱۸). هسته دمی و هسته عدسی شکل (پوتامن و گلوبوس پالیدوس) بخشی از مجموعه ای از هسته ها تحت عنوان گانگلیون های قاعده ای (basal ganglia) هستند. این گانگلیون ها به طور گسترده ای با قشر مغزی، تالاموس و ساقه مغزی ارتباط داشته و نقش اصلی در کنترل کردن حرکات ارادی، رفتار عادی، شناخت، عواطف، یادگیری روندی (procedural learning) و حرکات چشم باری می کنند.

رشد ممند نیمکره های مغزی در جهت های قدامی، پشتی و

کننده پیاز بویایی و نواحی مغزی مرتبط به آن از یک نیمکره به نیمکره مقابل است (شکل های ۱۸-۲۷۸ و ۱۸-۳۰).

دومین رابطی که ظاهر می شود، رابط هیپوکامپ (hippocampal commissure) [یا رابط فورنیکس (fornix commissure)] است. رشته های این رابط از هیپوکامپ شروع شده و به سمت تیغه انتهایی در نزدیکی صفحه سقفی دینسفالون همگرا می شوند. از این محل رشته های عصبی امتداد یافته و یک دستگاه قوس زننده بلافاصله در سمت خارج شکاف کورونید تشکیل داده و تا جسم پستانی و هیپوتالاموس می روند.

رابط مهم دیگر جسم پینه ای (corpus callosum) است که در هفته دهم تکوین ظاهر شده و نواحی غیر بویایی قشرهای مغزی چپ و راست را به هم وصل می کند. در ابتدا، این رابط یک دسته کوچک در تیغه انتهایی می سازد (شکل ۱۸-۲۷۸). در اثر ادامه گسترش نئوپالوم، این رابط در ابتدا به سمت جلو و سپس به سمت عقب امتداد یافته و بر روی سقف نازک دینسفالون قوس می زند (شکل ۱۸-۳۰).

علاوه بر سه رابط ذکر شده که در تیغه انتهایی تشکیل می گردند، سه رابطه دیگر نیز خارج از این ناحیه به وجود می آیند. دو تا از این رابطها، رابط خلفی (posterior commissure) و رابط هابنولار (habenular commissure) هستند که به ترتیب بلافاصله در زیر و بالای ساقه غده پینه آل قرار گرفته اند. سومین رابط، تقاطع بینایی (optic chiasma) است که در دیواره سری (rostral wall) دینسفالون قرار گرفته و حاوی رشته هایی از نیمه های داخلی شبکه های هر دو چشم است (شکل ۱۸-۳۰).

مایع مغزی - نخاعی

مایع مغزی - نخاعی (cerebrospinal fluid: CSF) از شبکه های کورویید موجود در بطن های مغز ترشح می شود. این شبکه ها لایه اپاندیمی تغییر یافته هستند و تقریباً در هر روز ۵۰۰-۴۰۰ میلی لیتر CSF تولید می کنند. این مایع در بطن های مغزها گردش پیدا کرده و بطن های طرفی را ترک می کنند. به طوری که CSF از طریق سوراخ های بین بطنی وارد بطن سوم و سپس از طریق قنات مغزی (cerebral aqueduct) وارد بطن چهارم می شود (شکل ۱۸-۳۰). مقداری از CSF وارد نخاع می شود و مقداری دیگر از طریق سوراخ های میانی و طرفی (median and lateral apertures) بطن چهارم، از بطن

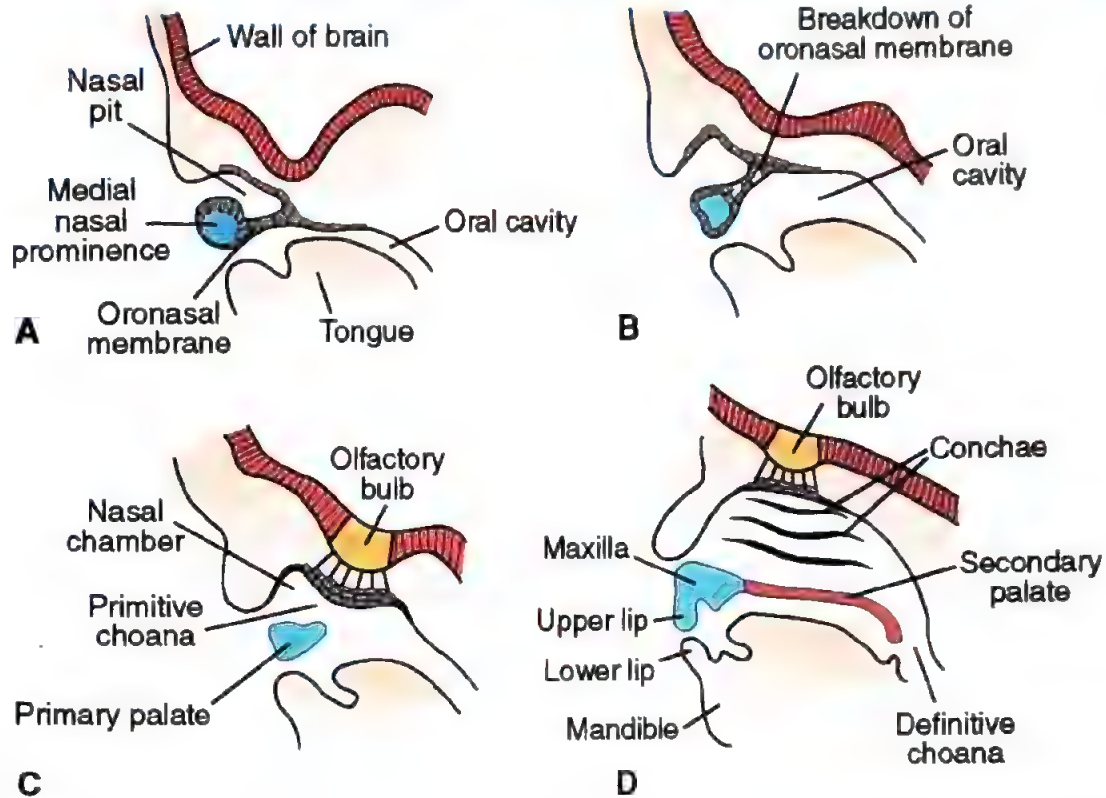
مهاجرت کرده و سپس به نورون های کاملاً بالغ تمایز می یابند. موج بعدی نوروبلاست ها از بین لایه های قبلی مهاجرت می کنند تا به موقعیت زیر نرم شامه برسند. بنابراین دسته اولیه نوروبلاست ها در عمق قشر مغز و دسته ای که بعداً تشکیل شده اند در موقعیت سطحی تری قرار می گیرند.

به دلیل تمایز سلول ها در لایه های مختلف، در هنگام تولد قشر مغز نمایی مطابق پیدا می کند. قشر حرکتی حاوی تعداد زیادی سلول هرمی (pyramidal cell) و قشر حسی حاوی سلول های گرانولار (granular cells) است.

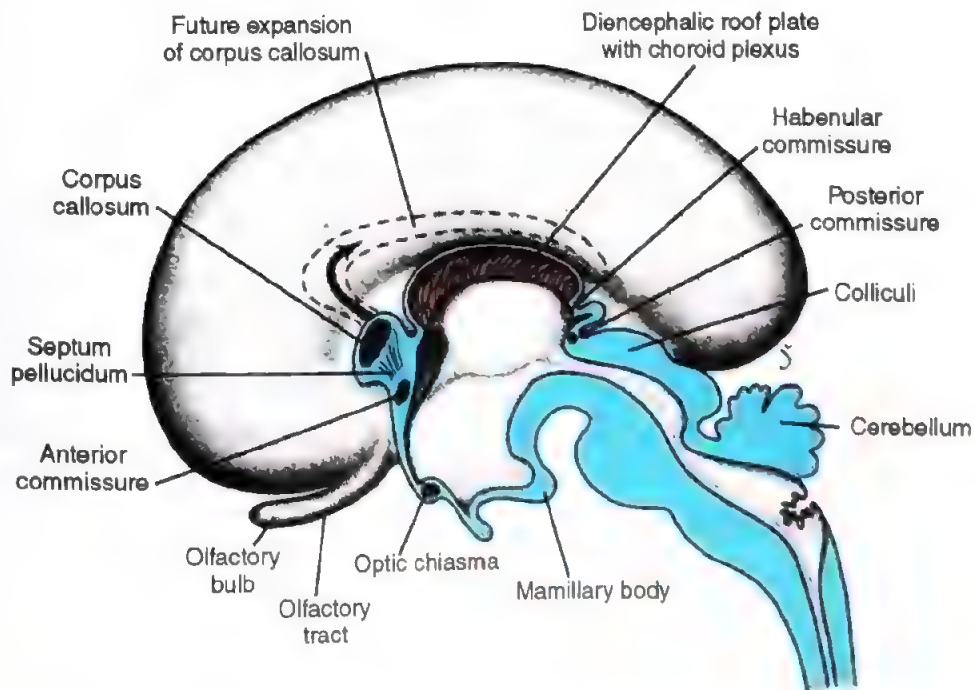
تمایز دستگاه بویایی وابسته به برهم کنش های اپی تلیومی - مزانشیمی است. این برهم کنش ها بین سلول های ستیغ عصبی و اکتودرم برجستگی فروتونا زال (پیشانی - بینی) بوده و باعث ایجاد پلاکودهای بویایی (olfactory placodes) می شوند (فصل ۱۷ را ببینید). این نوع برهم کنش بین سلول های ستیغ عصبی با ناحیه پالئوپالیا کف تلنسفالون منجر به ایجاد پیازهای بویایی (olfactory bulbs) می گردد (شکل ۱۸-۲۹). سلول های پلاکودهای بینی به نورون های حسی اولیه اپی تلیوم بینی تمایز می یابند. آکسون این نورون های رشد کرده و با نورون های ثانویه در پیازهای بویایی در حال تکوین تماس پیدا می کنند (شکل ۱۸-۲۹). این تماس ها تا هفته هفتم به خوبی برقرار می شوند. با ادامه رشد مغز، پیازهای بویایی و راه های بویایی (olfactory tracts) نورون های ثانویه طول تر شده و همراه با هم عصب بویایی (olfactory nerve) را می سازند (شکل ۱۸-۳۰).

رابط ها

در ابتدا، هر نیمکره مغزی به صورت یک ساختار جدا رشد می کنند. با این وجود، در انتهای ماه سوم، مجموعه ای از رشته های عصبی به سمت مقابل رشد کرده و یک نیمکره را به نیمکره دیگر متصل می کند. این رشته ها دستجاتی می سازند که رابط (commissure) نام دارند. بسیاری از این رابطها در تیغه انتهایی (lamina terminalis) [قرار گرفته در ناحیه سری وزیکل مغز قدامی] تکوین می یابند (شکل های ۱۸-۲۴۸ و ۱۸-۲۵۸). تیغه انتهایی از صفحه سقفی دینسفالون تا تقاطع بینایی (optic chiasma) کشیده شده و اولین ارتباط بین دو نیمکره را فراهم می کند. اولین دستجات متقاطعی که در تیغه انتهایی ظاهر می شوند، رابط قدامی (anterior commissure) است. رابط قدامی متشکل از رشته های متصل



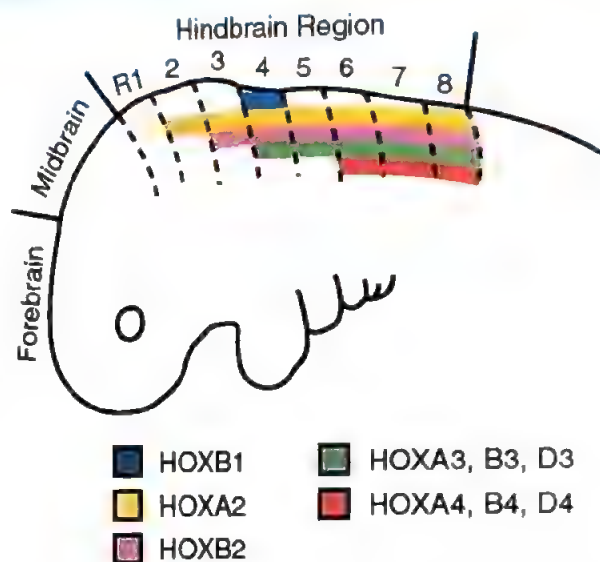
شکل ۲۹-۱۸. A. مقطع سائزیتال از گودی بینی و لبه پایینی برآمدگی بینی داخلی یک رویان ۶ هفته ای. حفره بینی ابتدایی توسط غشای دهانی - بینی از حفره دهان جدا شده است. B. مقطع مشابه تصویر A در انتهای هفته ششم که از بین رفتن غشای دهانی - بینی را نشان می دهد. C. در هفته هفتم، نورون ها در اِبی تلیوم بینی زوایدی تشکیل می دهند که باکف تلنسفالون در ناحیه پيازهای بویایی در حال تکوین، تماس برقرار می کنند. D. در هفته نهم، ساختارهای دهانی - بینی نهایی تشکیل شده اند، نورون ها در اِبی تلیوم بینی به خوبی تمایز یافته اند و نورون های ثانویه از پيازهای بویایی شروع به تولید شدن به سمت مغز کرده اند. بدین ترتیب پيازهای بویایی و راه های بویایی نورون های ثانویه، عصب بویایی را تشکیل می دهند (شکل ۳۰-۱۸).



شکل ۳۰-۱۸. سطح داخلی نیمه راست مغز در یک جنین ۴ ماهه که رابط های مختلف را نشان می دهد. خط چین ها: محل آینده جسم پینه ای. رابط هیپوکامپ نشان داده نشده است.

صورت می‌گیرد. مغز خلفی ۸ قطعه به نام رومبومر (rhombomer) دارد که دارای الگوهای بیان متنوع ژن‌های هومئوباکس کلاس *Antennapedia* (ژن‌های *HOX*) است (فصل ۶ را ببینید). الگوی بیان این ژن‌ها تا حدی با هم همپوشانی دارند (تو در تو هستند) و ژن‌های بسیار نزدیک به انتهای ۳ یک خوشه، محدوده‌های قدامی‌تری دارند. همچنین ژن‌های پارالوگ نواحی بیان یکسانی دارند (شکل ۱۸-۳۱). ژن‌های انتهای ۳ نیز زودتر از ژن‌های انتهای ۵ بیان می‌شوند و رابطه زمانی (temporal relation) در الگوی بیان ژن ایجاد می‌گردد. سپس این ژن‌ها در طول محور قدامی - خلفی مغز خلفی نوعی ارزش موقعیتی (positional value) ایجاد می‌کنند. همچنین آنها ویژگی‌های مخصوص هر رومبومر را ایجاد کرده و سرنوشت مشتقات هر یک از رومبومرها را تعیین می‌کنند. اینکه چگونه این تنظیمات اتفاق می‌افتد چندان روشن نیست، ولی با این حال رتینوئیدها (retinoids) [اسید رتینوئیک (retinoic acid)] نقش حیاتی در تنظیم بیان ژن‌های *HOX* بازی می‌کند. برای مثال، غلظت بالای اسید رتینوئیک باعث جابه‌جایی بیان ژن‌های *HOX* به مناطق قدامی‌تر می‌گردد و همچنین منجر به تمایز رومبومرهای سری‌تر به انواع رومبومرهای دمی می‌شود. کمبود اسید رتینوئیک باعث ایجاد مغز خلفی کوچک می‌شود. البته میزان پاسخ ژن‌های *HOX* به اسید رتینوئیک متفاوت است، به طوری که حساسیت ژن‌های انتهای ۳ نسبت به اسید رتینوئیک، زیاده‌تر از ژن‌های انتهای ۵ است.

اختصاصی‌شدن نواحی مغز قدامی و مغز میانی نیز به وسیله ژن‌های حاوی بخش هومئو (homeodomain) تنظیم می‌گردد. احتمالاً این ژن‌ها جزء کلاس *Antennapedia* که قدامی‌ترین محدوده بیان آنها در رومبومر ۳ است، نیستند. بنابراین ژن‌های جدید نقش تعیین الگودهی این نواحی از مغز را که از لحاظ تکاملی (evolutionarily) سر جدید (new head) را می‌سازند، عهده‌دار می‌شوند. در مرحله صفحه عصبی، ژن *LIM1* در صفحه پره‌کوردی و ژن *OTX2* در صفحه عصبی بیان می‌گردد که هر دو برای طراحی مغز قدامی و مغز میانی دارای اهمیت فراوانی هستند. ژن *LIM1* از بیان *OTX2* حمایت می‌کند (این ژن‌ها همچنین در اولین مراحل گاسترولاسیون هم بیان می‌شوند و در اختصاصی شدن کل ناحیه سری اپی‌بلاست نقش دارند). هنگامی که چین‌های عصبی و قوس‌های خلقی پدیدار می‌شوند، ژن‌های هومئوباکس

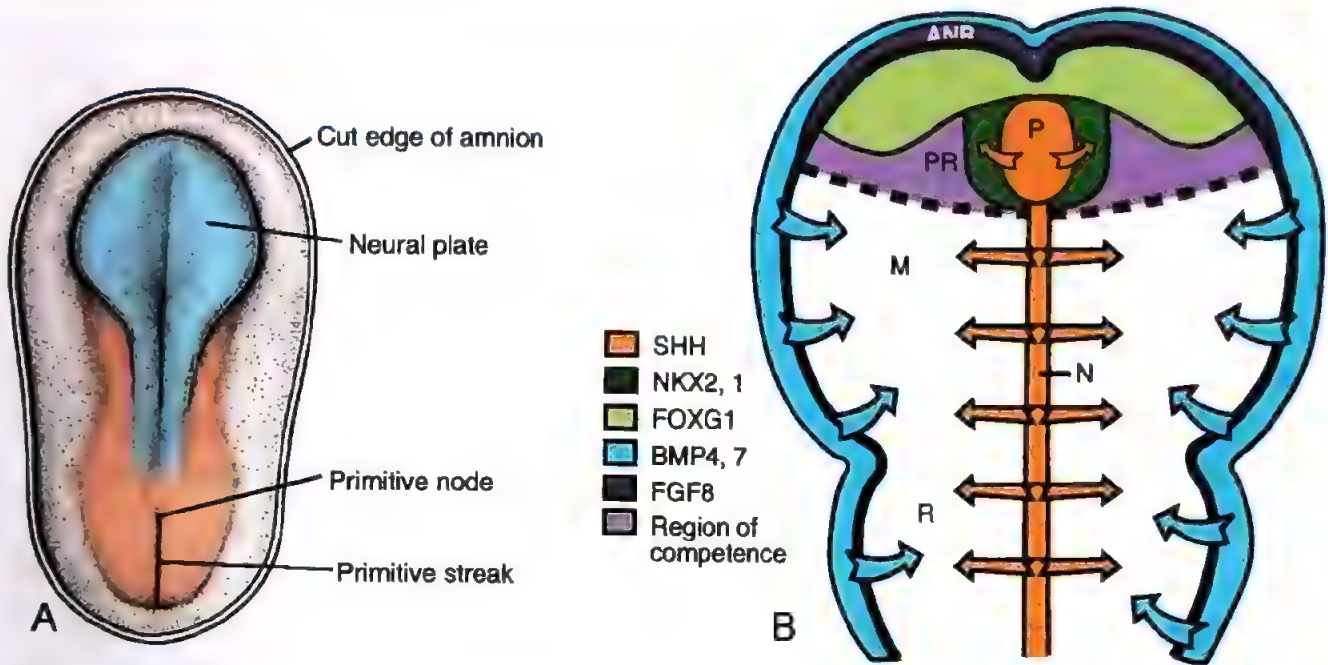


شکل ۱۸-۳۱. الگوهای بیان ژن *HOX* در مغز خلفی. ژن‌های *HOX* در الگوهای دارای همپوشانی منتهی شونده در محدوده‌های رومبومر خاصی بیان می‌شوند. ژن‌های انتهای ۳ یک خوشه، قدامی‌ترین محدوده را داشته و ژن‌های پارالوگ دارای بخش‌های بیان یکسانی هستند. این ژن‌ها در امتداد محور قدامی - خلفی مغز خلفی نوعی «ارزش موقعیتی (positional value)» ایجاد کرده و هویت رومبومرها و اختصاصی شدن مشتقات آنها را تعیین می‌کنند.

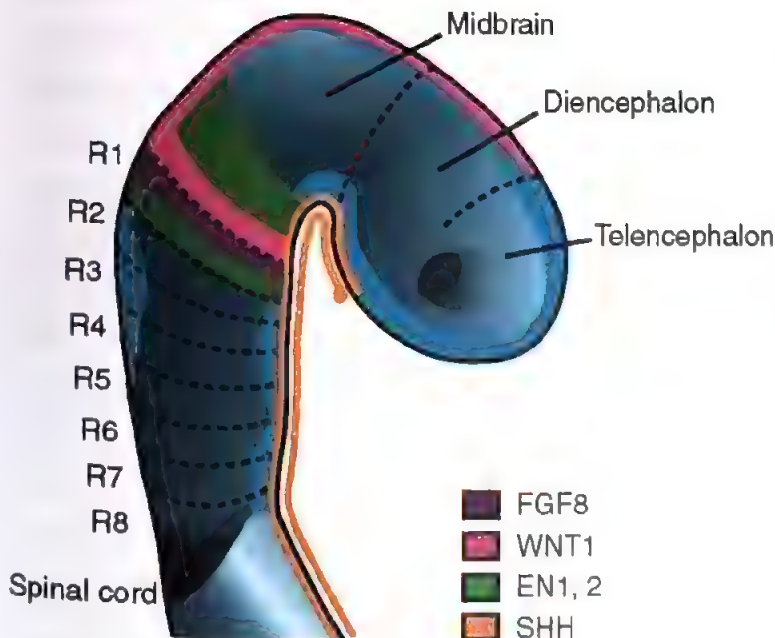
چهارم خارج شده و وارد فضای زیر عنکبوتیه (subarachnoid space) که CNS را احاطه می‌کند، می‌شود. CSF از طریق گرانولاسیون‌های عنکبوتیه‌ای (arachnoid granulations) [به خصوص آنهایی که به درون سینوس ساژیتال فوقانی برجسته شده‌اند] از فضای زیر عنکبوتیه، جذب دستگاه وریدی می‌شود. CSF مغز را شناور می‌سازد و مثل یک بالشتک برای آن عمل می‌کند؛ همچنین CSF مغز را سبک‌تر کرده و مانع وارد آمدن فشار بر روی اعصاب مغزی (cranial nerves: CNs) داخل جمجمه می‌شود.

■ تنظیم مولکولی تکوین مغز

سازمان‌دهی قدامی - خلفی (سری - دمی) دستگاه عصبی مرکزی (CNS)، از ابتدای تکوین در طی مراحل گاسترولاسیون و القای عصبی آغاز می‌گردد (فصول ۵ و ۶ را ببینید). پس از تشکیل صفحه عصبی، پیام‌های تبدیل مغز به سه بخش مغز قدامی، مغز میانی و مغز خلفی در نتیجه بیان ژن‌های هومئوباکس در نوتوکورد، صفحه پره‌کوردی و صفحه عصبی



شکل ۳۲-۱۸. نمای پشتی مرحله پیش‌سومیتی نهایی در رویان تقریباً ۱۸ روزه که تکوین صفحه عصبی در ناحیه سری (ناحیه آب‌دنگ) را نشان می‌دهد. B. دیاگرام ناحیه سری صفحه عصبی نشان داده شده در تصویر A (ناحیه آب‌دنگ). در این تصویر مرکز سازمان‌دهی که تحت عنوان سنج عصبی قدامی (ANR) شناخته می‌شود، نشان داده شده است. این ناحیه در قدامی‌ترین بخش صفحه عصبی قرار دارد و FGF8 ترشح می‌کند که این عامل هم باعث القای بیان FOXG1 در اکودرم عصبی (نورواکتودرم) مجاور می‌شود. FOXG1 تکوین تلسفالون (نیمکره‌های مغزی) و اختصاصی شدن منطقه‌ای در پروزئسفالون (PR) را تنظیم می‌کند. SHH که توسط صفحه پره‌کوردی (P) و نوتوکورد (N) ترشح می‌شود، مغز را شکمی (وینترالیزه) کرده و باعث بیان NKX2.1 که تکوین هیپوتالاموس را تنظیم می‌کند، می‌شود. پروتئین‌های شکل‌دهنده استخوان ۴ و ۷ (BMP4 و BMP7) که توسط اکودرم غیر عصبی مجاور ترشح می‌شوند، الگو و سازماندهی پشتی مغز را کنترل می‌کنند. M: مزئسفالون، R: رومبئسفالون.



شکل ۳۳-۱۸. مرکز سازمان‌دهی در تنگه (ایسموس) رومبئسفالیک در محدوده بین مغز میانی و مغز خلفی. این ناحیه FGF8 را در یک حلقه محیطی ترشح می‌کند. FGF8 باعث القای بیان ENGRAILED1 و ENGRAILED2 (EN1 و EN2) به صورت شیب غلظتی از این ناحیه به سمت قدام و خلف می‌گردد. EN1 تکوین بخش پشتی مغز میانی را تنظیم می‌کند و هر دو ژن در تشکیل مخچه شرکت دارند. WNT1 ژن دیگری است که توسط FGF8 القا می‌شود و به تکوین مخچه کمک می‌کند.

مغز قدامی و مغز میانی اتفاق می افتد شکل گیری و سازمان دهی شکمی به وسیله SHH (دقیقاً مشابه الگوی سایر قسمت های دستگاه عصبی مرکزی) کنترل می شود. SHH توسط صفحه پره کوردی ترشح شده و باعث بیان *NKX2.1* (که ژن حاوی بخش هومئو است) می گردد. این ژن نیز تکوین هیپوتالاموس را تنظیم می کند. نکته بسیار مهم این است که پیامرسانی SHH نیازمند شکسته شدن (cleavage) این پروتئین است. این کار توسط بخش انتهایی کربوکسی (carboxy-terminal) (portion) آن انجام می شود. پس از شکسته شدن پروتئین SHH، کلسترول از طریق پیوند کووالان به عامل کربوکسی (carboxy-terminus) - حصول انتهایی آمینی (amino-terminal) وصل می گردد. قسمت انتهایی آمینی همه خصوصیات پیامرسانی SHH را دارد و همراهی آن با کلسترول، به انتشار بهتر آن کمک می کند.

سازمان دهی پشتی (طرفی) لوله عصبی، توسط پروتئین های شکل دهنده استخوان ۴ و ۷ (*BMP4,7*) کنترل می شود. این پروتئین ها در اکودرم غیرعصبی مجاور لوله عصبی بیان می گردند و بیان *MSX1* را در خط وسط القا کرده و مانع بیان *FOXG1* می شوند (شکل ۱۸-۳۲). هنگامی که لوله عصبی بسته می شود، *BMP2* و *BMP4* در صفحه سقفی بیان می گردند. این پروتئین ها بیان عامل رونویسی *LHX2* را در قشر مغز، تنظیم می کنند. سپس بیان این ژن به نوبه خود باعث راه افتادن آشناری از بیان ژن ها برای شکل گیری این منطقه می گردد.

الگوهای بیان ژن های تنظیم کننده سازماندهی قدامی - خلفی (سری - دمی) و پشتی - شکمی (داخلی - طرفی) مغز در کناره های این نواحی با همدیگر همپوشانی و برهم کنش دارند. همچنین نواحی مختلف مغز برای پاسخ به پیام های خاصی متعهد شده اند و نسبت به سایر پیام ها حساس نیستند. برای مثال فقط قسمت سری صفحه عصبی در پاسخ به SHH، *NKX2.1* را بیان می کند. همچنین فقط قدام صفحه عصبی است که در پاسخ به *FGF8*، *FOXG1* تولید می کند؛ مغز میانی هم در پاسخ به پیام *FGF8* مشابه، بیان *EN2* را تنظیم می کند. بنابراین قدرت پاسخ دهی (competence to respond) نیز در تمایز اختصاصی منطقه ای مؤثر است.

اضافی که شامل *OTX1*، *EMX1* و *EMX2* هستند، با یک الگوی خاص و همپوشانی (تو در تو) در نواحی مغز قدامی و مغز میانی بیان شده و ویژگی های خاص این نواحی را مشخص می کنند. بعد از اینکه این محدوده ها مشخص شدند، دو مرکز سازمان دهنده (organizing center) دیگر ظاهر می گردد: ستیغ عصبی قدامی (anterior neural ridge: ANR) در محل اتصال کنار سری صفحه عصبی و اکودرم غیرعصبی (شکل ۱۸-۳۲) و تنگه (isthmus) (شکل ۱۸-۳۳) در بین مغز خلفی و مغز میانی. در هر دو ناحیه، عامل رشد فیبروبلاست ۸ (*FGF8*) یک مولکول پیامرسان کلیدی است که بیان ژن های بعدی تنظیم کننده تمایز را القاء می کند. در ANR در مرحله ۴ سومیتی، *FGF8* بیان *FOXG1* را که یک عامل رونویسی است، القاء می کند (شکل ۱۸-۳۲). سپس *FOXG1*، تکوین تلنسفالون (نیمکره های مغزی) و اختصاصی شدن منطقه ای درون مغز قدامی (تلنسفالون قاعده ای و شبکه) را تنظیم می کند. در تنگه در محل اتصال محدوده های مغزی میانی و مغز خلفی، *FGF8* در حلقه ای پیرامون این ناحیه بیان می شود (شکل ۱۸-۳۳). *FGF8* باعث بیان ژن های *ENGRAILED1* و *ENGRAILED2* (*EN1* و *EN2*) می شود. این دو ژن که حاوی ناحیه هومئوباکس هستند، با شبیهی که از تنگه به سمت جلو و عقب کشیده می شود، بیان می گردند. *EN1* تکوین را در سرتاسر نواحی بیان خود که شامل قسمت پشتی مغز میانی (تکتوم) و قسمت قدامی مغز خلفی (مخچه) است، تنظیم می کنند. در حالیکه *EN2* فقط در تکوین مخچه نقش دارد. همچنین *FGF8* باعث بیان *WNT1* در نوار محیطی در قدام ناحیه بیان *FGF8* می شود (شکل ۱۸-۳۳). *WNT1* برای تنظیم تکوین این ناحیه (شامل مخچه) با *EN1* و *EN2* برهم کنش دارد. در واقع هنگامی که *WNT1* در مرحله صفحه عصبی در این ناحیه بیان می گردد، در تمایز اولیه منطقه مغز میانی نقش دارد. *FGF8* همچنین در این زمان زودتر در مزودرم زیر محل اتصال مغز میانی به مغز خلفی بیان می شود و بنابراین احتمالاً بیان *WNT1* و سازمان دهی اولیه این ناحیه را تنظیم می کند. محل تنگی ایجاد شده برای تنگه (ایسموس) کمی عقب تر از محل اتصال مغز میانی به مغز خلفی حقیقی که در محدوده دمی بیان *OTX2* قرار دارد، است.

سازمان دهی پشتی - شکمی (داخلی - طرفی) نیز در نواحی

نکات بالینی

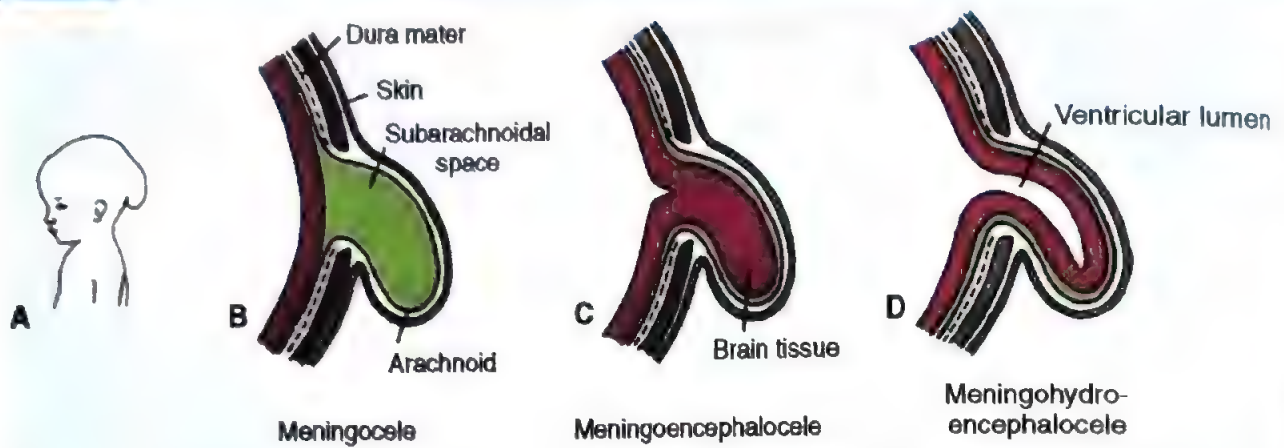
نقایص جمجمه ای

هولوپروزنسفاللی (holoprosencephaly: HPE) به طیفی از ناهنجاری ها گفته می شود که در آن نبود ساختارهای خط وسط منجر به ناهنجاری های مغز و صورت می شود. در موارد شدید، بطن های طرفی به شکل یک **وزیکل تلنسفاللی (telencephalic vesicle)** یا **HPE بدون لوب (alobar HPE)** در می آیند، دو چشم به هم جوش خورده و فقط یک حفره بینی (به همراه سایر نقایص خط وسط صورت) ایجاد می گردد (شکل ۳۴-۱۸). در مواردی که شدت کمتری وجود دارد، پروزنسفالون تا اندازه ای به دو نیمکره مغزی تقسیم می شود، اما تکوین ساختارهای خط وسط ناقص است. معمولاً نبود و یا هیپوپلازی پیازهای بویایی، مسیرهای بویایی و جسم پینه ای شایع است. در موارد بسیار خفیف، گاهی اوقات تنها نشانه **HPE** وجود دندان پیشین مرکزی منفرد است. شیوع **HPE** یک مورد در هر ۱۵۰۰۰ تولد زنده است اما در هر ۲۵۰ بارداری یکی از آنها به علت **HPE** به سقط زودرس می انجامد. اگر ژن **SHH** (ژن ایجاد کننده ساختارهای خط وسط CNS در ناحیه شکمی) دچار جهش شوند، انواع **HPE** ایجاد می شود. دلیل دیگر می تواند **نقص بیوسنتز کلسترول** باشد که باعث ایجاد سندرم اسمیت - لملی - اوپیتز (Smith-Lemli-Opitz syndrome) می گردد. کودکان مبتلا به این ناهنجاری دارای جمجمه، صورت و اندام های ناقص هستند و ۵ درصد بیماران **HPE** دارند. سندرم اسمیت - لملی - اوپیتز یک بیماری اتوزومال مغلوب به علت ناهنجاری ها در ۷- دهیدروکلسترول ردوکتاز (7-dehydrocholesterol reductase) است. این آنزیم، ۷- دهیدروکلسترول را به کلسترول متابولیزه می کند. بسیاری از نقایص موجود در این سندرم (مثل نقص اندام ها و مغز)، ناشی از پیام رسانی غیرطبیعی **SHH** است. وجود کلسترول برای عملکرد این ژن ضروری است. از علل ژنتیکی دیگر می توان به جهش در عوامل رونویسی **SINE OCCULIS 3** [TGIF] **TG-INTERACTING**، **HOMEBOX[SIX3]** و **FACTOR** **ZINC FINGER PROTEIN** [ZIC2] اشاره کرد. **شیزنسفاللی (schizencephaly)** اختلالی نادر است که باعث ایجاد شکاف های بزرگی در نیمکره های مغز و گاهی باعث از بین رفتن بافت مغز می شود. در برخی مبتلایان، جهش در ژن های هوموباکس **EMX2** دیده شده است.



شکل ۳۴-۱۸. نوزاد مبتلا به هولوپروزنسفاللی (**HPE**). توجه کنید که فقدان بافت خط وسط، باعث ایجاد شکاف میانی لب و فقدان بافت بینی و چشم های بسیار نزدیک به هم (هیپوتلوریسم) شده است. در مغز، فقدان بافت های خط وسط سبب می شود تا بطن های طرفی به یک حفره تبدیل شوند. جهش در ژن **SHH** در مرحله صفحه عصبی که ساختارهای دستگاه عصبی مرکزی را در خط وسط اختصاصی می کند، یکی از علل این طیف از اختلالات است.

مننگوسل (meningocele)، **مننگوآنسفالوسل (meningoencephalocele)** و **مننگوهیدروآنسفالوسل (meningohydroencephalocele)** به علت نقص در استخوانی شدن استخوان های جمجمه ایجاد می شوند. شایع ترین استخوان درگیر، بخش صدفی (اسکواموس) استخوان پس سری (اکسیپیتال) است که ممکن است بخشی یا همه آن تشکیل نشود. در صورت کوچک بودن سوراخ استخوان پس سری، فقط مننژ از آن بیرون می زند (**مننگوسل**). اما اگر سوراخ بزرگ باشد، علاوه بر مننژها، بخشی از مغز (**مننگوآنسفالوسل**) و حتی بطن ها (**مننگوهیدروآنسفالوسل**) نیز به کیسه مننژی بیرون می زنند (شکل های ۳۵-۱۸ و ۳۶-۱۸). میزان شیوع این نقایص یک



شکل ۱۸-۳۵. ویژگی‌های ساختاری یک کودک با نقص جمجمه در ناحیه پس‌سری (اکسیپیتال) با بیرون‌زدگی منتزها و/یا بافت عصبی. B-D. تصاویری که انواع مختلف نقایص جمجمه را نشان می‌دهد که در آنها منتزها (مننگوسل [B]) یا منتزها با بافت عصبی (مننگوانسفالوسل [C] و مننگوهیدرانسفالوسل [D]) از محل نقص استخوانی بیرون زده‌اند. نقایص معمولاً در ناحیه پس‌سری رخ می‌دهند اما ممکن است سایر نواحی جمجمه نظیر ناحیه پیشانی - بینی (فروناتوزال) نیز درگیر شوند. در اغلب موارد، منشأ این نقایص در اثر بسته‌شدن غیرطبیعی لوله عصبی است و با مصرف اسید فولیک توسط مادر (روزانه ۴۰۰ میکروگرم) قبل و در حین بارداری، می‌توان از این نقایص پیشگیری کرد.



شکل ۱۸-۳۶. جنین مبتلا به مننگوانسفالوسل پس‌سری (اکسیپیتال) بزرگ. برخی از نوزادان با نقایص کوچک‌تر، با عمل جراحی زنده می‌مانند. درجه نقص نورولوژیک آنها به مقدار بافت عصبی غیرطبیعی یا از دست رفته، بستگی دارد.

مورد در هر ۱۲ هزار تولد است.

اگزنسفالای (exencephaly) با جوش نخوردن بخش سری لوله عصبی مشخص می‌گردد. در نتیجه، سقف (vault) جمجمه شکل نگرفته و بافت غیرطبیعی مغز بی‌محافظ می‌ماند. بنابراین بافت مغز دژنره شده و توده‌ای از بافت نکروتیک باقی می‌ماند. این نقص آننسفالای (anencephaly) [نبود مغز] نام دارد. البته ساقه مغز در این حالت دست نخورده باقی می‌ماند (شکل ۱۸-۳۷A). در بعضی موارد، نقص بسته‌شدن لوله عصبی در جهت دمی تا نخاع گسترش یافته و به این ناهنجاری **کرانیوراکیشیزیس (craniorachischisis)** گفته می‌شود (شکل ۱۸-۳۷B). در اینجا نیز آننسفالای دیده می‌شود ولی یک درگیری شدید که نخاع را درگیر کرده، وجود دارد. به علت نبود رفلکس بلع در جنین مبتلا به آننسفالای، دو ماه آخر حاملگی با **پلی‌هیدرامنیوس (polyhydramnios)** همراه است. این ناهنجاری به وسیله اولتراسوند قابل تشخیص است، زیرا در آن سقف جمجمه دیده نمی‌شود. آننسفالای ناهنجاری شایعی است که با شیوع یک مورد در هر ۵ هزار تولد دیده می‌شود و در جنس مؤنث شایع‌تر از جنس مذکر است. همانند اسپینا بیفیدا، مصرف روزانه ۴۰۰ میکروگرم اسید فولیک به طور روزانه قبل و حین بارداری می‌تواند از ابتلا به این اختلال جلوگیری کند.



شکل ۳۸-۱۸. کودک مبتلا به هیدروسفالی شدید از آنجایی که درزهای جمجمه بسته نشده است، فشار ناشی از تجمع مایع مغزی - نخاعی، سر را بزرگ و استخوان های جمجمه و قشر مغز را نازک کرده است.

هیدروسفالی (hydrocephalus) با تجمع غیر طبیعی مایع مغزی - نخاعی (CSF) در درون دستگاه بطنی مشخص می شود. در اکثر موارد، انسداد قنات سیلویوس (استنوزیس قنات)، علت اکثر موارد هیدروسفالی است. این انسداد مانع عبور CSF از بطن های طرفی و بطن سوم به بطن چهارم و از آنجا به فضای زیر عنکبوتیه (محل بازجذب آن) می شود. بنابراین مایع مغزی - نخاعی در بطن های طرفی تجمع یافته و به مغز و استخوان های جمجمه فشار وارد می کند. به علت اینکه درزهای جمجمه هنوز بسته نشده اند، بنابراین با بزرگ شدن سر، فضای بین درزها افزایش پیدا می کند. در موارد بسیار شدید، بافت مغز و استخوان ها نازک شده و ممکن است سر خیلی بزرگ شود (شکل ۳۸-۱۸).

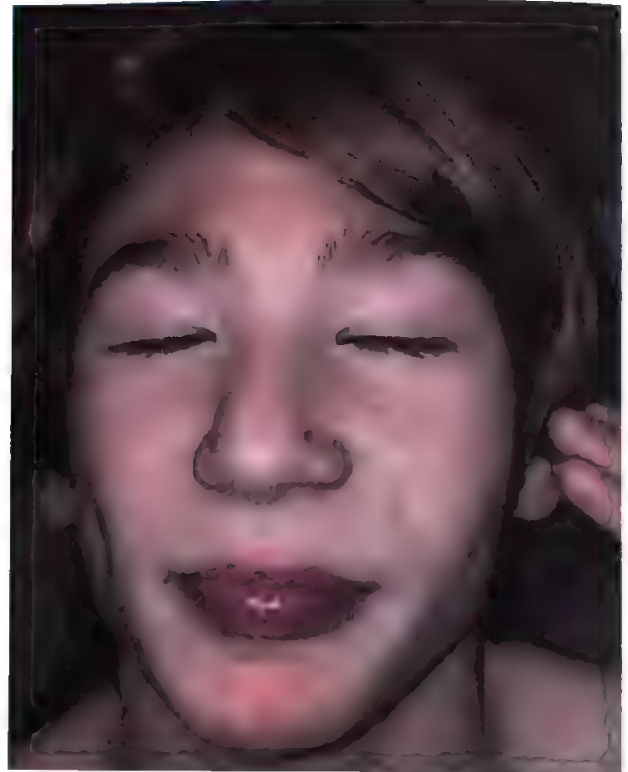
حالتی را که کاسه سر کوچک تر از حالت عادی است، **میکروسفالی (microcephaly)** می گویند (شکل ۳۹-۱۸). از آنجایی که رشد مغز، اندازه جمجمه را تعیین می کند، بنابراین در میکروسفالی اشکال اولیه در تکوین مغز است. این ناهنجاری علل مختلفی داشته و می تواند وابسته به عوامل ژنتیک (اتوزومال مغلوب) یا مربوط به آسیب های قبل از تولد در اثر عواملی مثل عفونت یا در معرض داروها قرار گرفتن و سایر مواد تراتوژن باشد. در بیش از نیمی از موارد ناتوانی ذهنی دیده می شود.



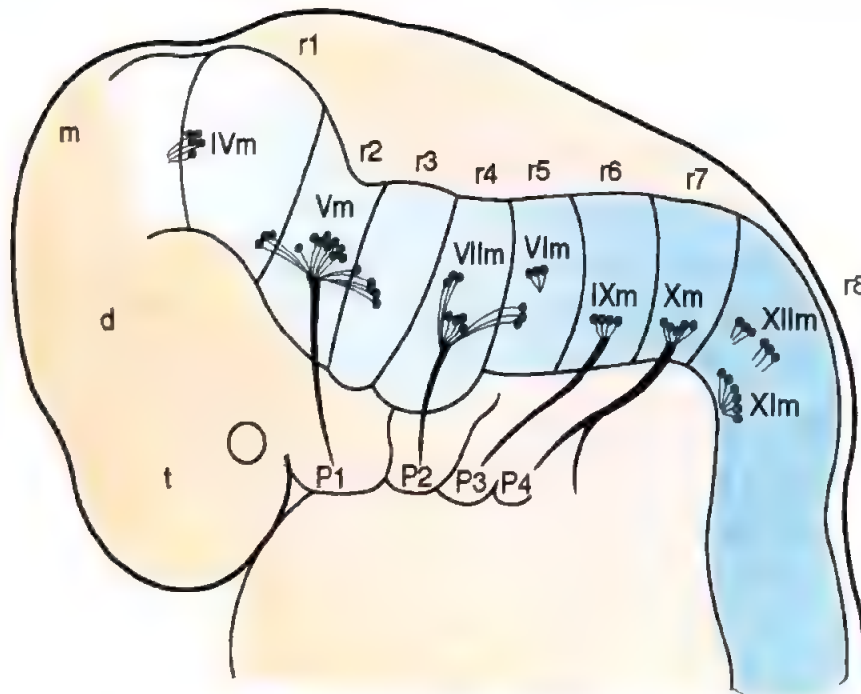
شکل ۳۷-۱۸. جنین مبتلا به آنسفال (فقدان مغز) به علت عدم بسته شدن چین های عصبی سری. اگر چین ها بسته نشوند، بافت عصبی به طور نامناسبی سازمان دهی می شود و در تماس با مایع آمنیون قرار می گیرد که این امر باعث نکروز و از بین رفتن بافت مغز می شود. این نقص همیشه کشنده است و اغلب بارداری های دارای چنین نقایصی، سقط می شوند. B. جنین مبتلا به آنسفال و کرانیوراکي شیزیس. لوله عصبی در ناحیه سری و قسمت فوقانی نخاع بسته نشده و نکروز شدید بافت عصبی رخ داده است. نقایص موجود در شکل های ۱ و B با مصرف اسید فولیک (روزانه ۴۰۰ میکروگرم) توسط مادر، قبل و در حین بارداری قابل پیشگیری هستند.

عفونت جنینی توسط توکسوپلاسموزیس (toxoplasmosis) ممکن است منجر به کلسیفیکاسیون مغزی، ناتوانی ذهنی، هیدروسفالی و میکروسفالی گردد. همچنین در معرض تشعشع قرار گرفتن در مراحل اولیه تکوین می تواند باعث میکروسفالی شود. هایپرترمی (افزایش دمای بدن [تب]) در اثر ابتلای مادر به عفونت و یا حمام سونا نیز می تواند باعث ایجاد اسپینا بیفیدا و آنسفالو گردد.

واضح است که ناهنجاری های ذکر شده شدیدترین انواع ناهنجاری ها هستند و ممکن است مانع ادامه حیات گردند. اما بسیاری از نقایص دستگاه عصبی تا این اندازه ظاهر خارجی ندارند. مثلاً ممکن است تمام یا بخشی از **جسم پینه ای** وجود نداشته باشد، اما اختلال چندانی ایجاد نگردد. البته فقدان نسبی یا کامل مخچه نیز ممکن است فقط به اختلال اندکی در هماهنگی منجر شود. از سویی دیگر، ممکن است **ناتوانی ذهنی** شدید همراه با ناهنجاری واضح مورفولوژیک مغزی نباشد. ممکن است ناتوانی ذهنی در اثر ناهنجاری های ژنتیکی (مثل سندرم داون) و یا به علت عوامل تراتوژن (مثل عوامل عفونی [سرخجه، سیتومگالوویروس و توکسوپلاسموزیس]) ایجاد شود. به هر حال، علت اصلی ناتوانی ذهنی **سوء مصرف الکل توسط مادر** (maternal alcohol abuse) است.



شکل ۳۹-۱۸. کودک مبتلا به میکروسفالی. این اختلال که به علت رشد ضعیف مغز ایجاد شده است، غالباً با ناتوانی ذهنی همراه است.



شکل ۴۰-۱۸. الگوهای قطعه ای در مغز و مزودرم که در روز ۲۵ تکوین دیده می شود. مغز خلفی (ناحیه سایه دار) به ۸ رومبومر (r1-r8) تقسیم می شود. این ساختارها نیز به اعصاب مغزی حرکتی (m) تبدیل می شوند. P1-P4: قوس های حلقی (برانشیال). t: تلسفالون. d: دیسفالون. m: مرسفالون.

■ اعصاب مغزی

تا هفته چهارم تکوین، هسته‌های هر ۱۲ جفت عصب مغزی (cranial nerves: CNs) تشکیل می‌شوند. همه اعصاب به جز اعصاب بویایی (I) و بینایی (II) از ساقه مغز (brain stem) منشأ می‌گیرند و از این بین فقط عصب اکولوموتور (محرکه چشم؛ III) از منطقه‌ای خارج از مغز خلفی منشأ می‌گیرد. در مغز خلفی، مراکز تکثیر شونده در اپی‌تلیوم عصبی (نوروایپتلیوم)، هشت قطعه مشخص به نام رومبومر ایجاد می‌کنند. این رومبومرها هسته‌های حرکتی اعصاب مغزی IV، V، VI، VII، IX، X، XI و XII را به وجود می‌آورند (شکل‌های ۱۷-۱۸ و ۴۰-۱۸). به نظر می‌رسد ایجاد این ساختار و الگوی قطعه‌ای توسط مزودرم تجمع یافته در سومیتومرهای زیر نوروایپتلیوم رویی هدایت می‌شود.

نورون‌های حرکتی هسته‌های مغزی در ساقه مغز ولی گانگلیون‌های حسی در خارج از مغز قرار دارند. به این ترتیب سازمان‌دهی اعصاب مغزی نیز مشابه اعصاب نخاعی است با این تفاوت که همه اعصاب مغزی حاوی هر دو نوع رشته‌های حسی و حرکتی نیستند (جدول ۲-۱۸).

گانگلیون‌های حسی اعصاب مغزی از مجموعه‌ای از پلاکودهای اکتودرمی و سلول‌های ستیغ عصبی تکوین می‌یابند. پلاکودهای اکتودرمی شامل پلاکودهای بینی (nasal)، گوش (otic) و چهار پلاکود اپی‌فارنژیال (epipharyngeal) هستند که در حقیقت ضخیم‌شدگی اکتودرمی در ناحیه پشتی قوس‌های حلقی (برانشیال) می‌باشند (جدول ۳-۱۸، شکل ۲-۱۷ را نیز ببینید). پلاکودهای اپی‌فارنژیال (اپی‌برانشیال) در تشکیل گانگلیون‌های اعصاب قوس‌های حلقی (V، VII، IX و X) شرکت می‌کنند. گانگلیون‌های پاراسمپاتیک (وابران احشایی) از سلول‌های ستیغ عصبی ایجاد می‌شوند و رشته‌های عصبی آنها توسط اعصاب مغزی III، VII، IX و X حمل می‌شوند (جدول ۲-۱۸).

■ دستگاه عصبی خودکار

دستگاه عصبی خودکار (autonomic nervous system: ANS) از رشته‌های حرکتی (وابران) عصب‌دهی کننده به عضلات صاف و قلب و غدد ترشحی تشکیل شده است. به دلیل این نوع عصب‌دهی گاهی به ANS، دستگاه حرکتی احشایی

(visceral motor system) نیز گفته می‌شود. این دستگاه به دو بخش سمپاتیک (sympathetic) و پاراسمپاتیک (parasympathetic) تقسیم می‌شود. هر دو بخش دستگاه عصبی خودکار برای عصب‌دهی نیاز به دو نورون دارند: یک نورون پیش‌گانگلیونی (preganglionic neuron) و یک نورون پس‌گانگلیونی (postganglionic neuron). جسم سلولی نورون‌های پیش‌گانگلیونی در ماده خاکستری CNS و جسم سلولی نورون‌های پس‌گانگلیونی در خارج از CNS بوده و در گانگلیون‌های خودکار (autonomic ganglia) قرار دارند. رشته‌های عصبی (آکسون‌های) جسم سلولی نورون‌های پس‌گانگلیونی از گانگلیون‌های خودکار به سمت ارگان‌های هدف می‌روند. در کل، نوراپی‌نفرین (norepinephrine) نوروترانسمیتر دستگاه سمپاتیک و استیل‌کولین (acetylcholine)، نوروترانسمیتر دستگاه پاراسمپاتیک است.

■ دستگاه عصبی سمپاتیک

اجسام سلولی نورون‌های پیش‌گانگلیونی دستگاه عصبی سمپاتیک در ستون‌های (شاخ‌های) سلولی حدواسط - طرفی (intermediolateral cell columns [horns]) T1-L2 نخاع قرار دارند (شکل ۴۲A-۱۸). اجسام سلولی نورون‌های پس‌گانگلیونی در گانگلیون‌های اطراف مهره‌ای (paravertebral ganglia) قرار گرفته در هر سمت ستون مهره‌ها و در گانگلیون‌های جلوی مهره‌ای یا جلوی آئورتی (prevertebral or preaortic ganglia) قرار گرفته در اطراف عروق اصلی جدا شده از آئورت (شریان‌های سلیاک، مزانتریک فوقانی و مزانتریک تحتانی) وجود دارند (شکل ۴۲A-۱۸). گانگلیون‌های اطراف مهره‌ای توسط رشته‌های عصبی به هم متصل شده و تنه‌های سمپاتیک (sympathetic trunks) یا گانگلیون‌های زنجیره‌ای (chain ganglia) راست و چپ را می‌سازند. همه این گانگلیون‌ها از سلول‌های ستیغ عصبی ناحیه سینه‌ای که در طی هفته پنجم تکوین مهاجرت می‌کنند، به وجود می‌آیند (شکل ۴۱-۱۸). همچنین سلول‌های ستیغ عصبی ایجاد کننده گانگلیون‌های تنه سمپاتیک در جهت سری و جهت دمی مهاجرت کرده و تنه سمپاتیک را تا نواحی گردنی و لگنی امتداد می‌دهند. مهاجرت و موقعیت‌یابی این سلول‌های ستیغ عصبی توسط BMPs ترشح شده از آئورت پشتی تنظیم می‌شود.

جدول ۲-۱۸. منشأ اعصاب مغزی و اجزای آنها

عصب مغزی	ناحیه مغزی	نوع	عصب‌دهی
بویایی (اولفکتوری) (I)	تلنسفالون	SA	اپی تلیوم بینی (بویایی)
بینایی (اپتیک) (II)	دینسفالون	SA	شبکیه (بینایی)
محرکه چشم (اکولوموتور)	مزنسفالون	SE	عضلات مستقیم فوقانی، تحتانی و داخلی، عضله مایل تحتانی، عضله بالا برنده پلک فوقانی
(III)		GVE	(گانگلیون سیلیاری)، اسفنکتر مردمک، عضله مژگانی
قرقره‌ای [تروکلنار] (IV)	متنسفالون	GSE	عضله مایل فوقانی
سه قلو [تری ژمینال] (V)	متنسفالون	GSA	پوست، دهان، عضلات صورتی، دندان‌ها، دو سوم قدامی زبان، حس عمقی (پروپریوسپتو): پوست، عضلات، مفاصل
		(تری ژمینال)	
		SVE	عضلات جونده، میلوهیوتید، بطن قدامی عضله دی‌گاستریک، عضله کشنده پرده کام، عضله کشنده صماخی
دورکننده [ابدوسنس] (VI)	متنسفالون	SE	عضله مستقیم خارجی
صورتی [فاسیال] (VII)	متنسفالون	SA	حس چشایی دو سوم قدامی زبان
		(جنيكوليت)	
		GSA	پوست مجرای شنوایی خارجی، دو سوم قدامی زبان
		SVE	عضلات حالات دهنده صورت، عضله رکابی، عضله استیلوهیوتید، بطن خلفی عضله دی‌گاستریک
			غدد بزاقی تحت فکی (ساب‌مندیولار)، زیرزبانی (ساب‌لینگوال) و غدد اشکی
		GVE	
دهلیزی - حلزونی	متنسفالون	SA	کانال‌های نیم‌دایره، اوتریکل، ساکول (تعادل)، ارگان
اوستیبولوکوکلنار [VIII]		اوستیبولار و ماریچی	ماریچی کورتی (شنوایی)
		[اسپیرال]	
زبانی - حلقی	میلنسفالون	SA	یک سوم خلفی زبان (چشایی)
[گلو سوفارنژیال] (IX)		GVA	غدد پاروتید، جسم و سینوس کاروتید، گوش میانی
		GSA	گوش خارجی
		SVE	عضله استیلوفارنژیوس
		GVE	غده پاروتید
واگ (X)	میلنسفالون	SA	کام و اپی‌گلوت (چشایی)
		GVA	حلق، حنجره، نای، قلب، مری، معده، روده‌ها
		SGA	قاعده زبان، مجرای شنوایی خارجی
		SVE	عضلات تنگ کننده حلق، عضلت داخلی حنجره، دو سوم فوقانی مری
		GVE	(گانگلیون‌ها در و یا نای، برونش، دستگاه گوارش، قلب نزدیکی احشاء)

جدول ۲-۱۸. منشأ اعصاب مغزی و اجزای آنها

عصب مغزی	ناحیه مغزی	نوع	عصب‌دهی
فرعی [اکسسوری] نخاعی (XI)	میلنسفالون	SVE (برانشیوموتور)	عضله استرنوکلایدوماستوئید، عضله ذوزنقه‌ای (تراپزیوس)
		SE	کام نرم، حلق (توسط عصب واگ)
زیرزبانی [هیپوگلو سال] (XII)	میلنسفالون	SE	عضلات زبان (به جز عضله پالاتوگلو س)

SE: وایران پیکری عمومی، SVE: وایران احشایی ویژه (عصب‌دهی به عضلات مخطط مشتق شده از قوس‌های حلقی [برانشیال])، GVE: وایران احشایی عمومی؛ GVA: آوران احشایی عمومی، SA: آوران اختصاصی، GSA: آوران پیکری عمومی.

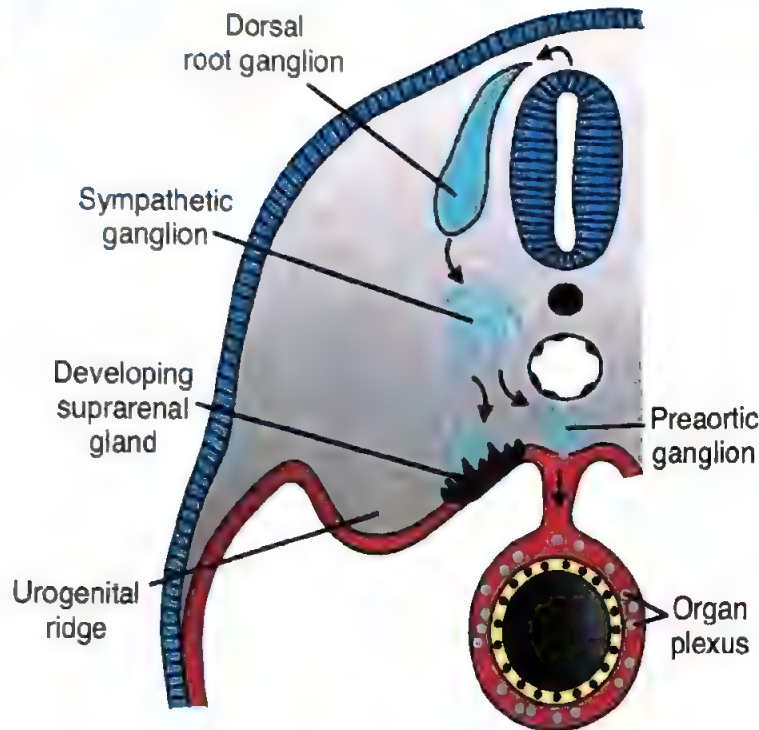
جدول ۳-۱۸. توزیع سلول‌های ستیغ عصبی و پلاکودها در گانگلیون‌های اعصاب مغزی

عصب	گانگلیون	منشأ
محرکه چشم [اکولوموتور] (III)	مژگانی [سیلیاری] (وایران احشایی)	ستیغ عصبی در پیوستگاه مغز قدامی و مغز میانی
سه قلو [تری ژمینال] (V)	سه قلو [تری ژمینال] (آوران عمومی)	ستیغ عصبی در پیوستگاه مغز قدامی و مغز میانی، پلاکود سه قلو [تری ژمینال]
صورتی [فاسیال] (VII)	فوقانی (آوران عمومی و اختصاصی)	ستیغ عصبی مغز خلفی، اولین پلاکود اپی‌برانشیال
	تحتانی (ژانویی) (آوران عمومی و اختصاصی)	اولین پلاکود اپی‌برانشیال
	اسفنوپالاتین (وایران احشایی)	ستیغ عصبی مغز خلفی
	زیر فکی [ساب‌مندیولار] (وایران احشایی)	ستیغ عصبی مغز خلفی
دهلیزی - حلزونی	شنوایی (حلزونی) (آوران اختصاصی)	پلاکود گوش
وستیبولو کوکلئار [VIII]	دهلیزی (آوران اختصاصی)	پلاکود گوش، ستیغ عصبی مغز خلفی
زبانی - حلقی [گلو سوفارنژیال] (IX)	فوقانی (آوران عمومی و اختصاصی)	ستیغ عصبی مغز خلفی
	تحتانی (پتروزال) (آوران عمومی و اختصاصی)	دومین پلاکود اپی‌برانشیال
	گوشی [اتیک] (وایران احشایی)	ستیغ عصبی مغز خلفی
واگ (X)	فوقانی (آوران عمومی)	ستیغ عصبی مغز خلفی
	تحتانی (گره‌دار [nodose]) (آوران عمومی و اختصاصی)	ستیغ عصبی مغز خلفی، سومین و چهارمین پلاکود اپی‌برانشیال
	پاراسمپاتیک واگی (وایران احشایی)	ستیغ عصبی مغز خلفی

در تنه سمپاتیک، این رشته‌ها یا در قطعه‌ای که وارد آن شده‌اند سیناپس می‌دهند یا به سمت بالا صعود و یا به سمت پایین نزول کرده و به ترتیب با نورون‌های قرار گرفته در بالا یا پایین سیناپس می‌دهند. حالت دیگر این است که رشته‌های وارده به تنه سمپاتیک، بدون سیناپس دادن از آن عبور کنند و به سمت گانگلیون‌های جلوی مهره‌ای بروند و در آنجا سیناپس دهند. این رشته‌های سمپاتیک پیش‌گانگلیونی که به سمت گانگلیون‌های جلوی مهره‌ای می‌روند، با هم جمع شده و اعصاب احشایی

BMPs به عنوان ماده جاذب شیمیایی برای سلول‌های در حال مهاجرت عمل می‌کنند.

رشته‌های سمپاتیک پیش‌گانگلیونی منشأ گرفته از اجسام سلولی موجود در قطعات T1 تا L2 نخاع از طریق ریشه‌های شکمی (زیرا آنها رشته‌های عصبی حرکتی هستند) خارج شده، وارد اعصاب نخاعی و سپس شاخه اولیه شکمی شده و تقریباً بلافاصله پس از ورود به شاخه ارتباطی سفید (white ramus communicans) به تنه سمپاتیک می‌رسد (شکل ۴۲-۱۸).



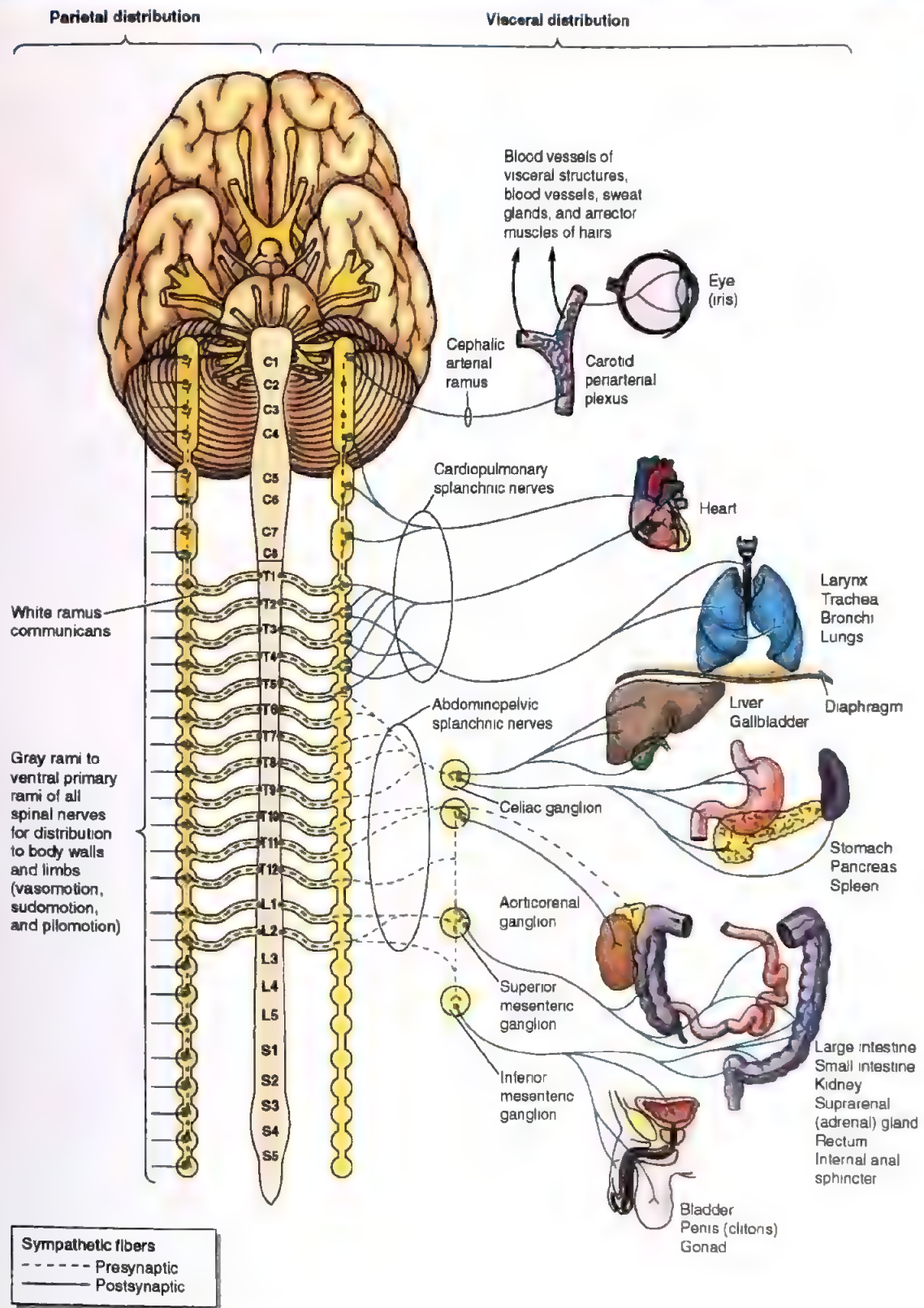
شکل ۴۱-۱۸. تشکیل گانگلیون‌های سمپاتیک. سلول‌های ستیغ عصبی (رنگ آبی روشن) از لوله عصبی مهاجرت کرده و گانگلیون‌های ریشه پشتی، همه گانگلیون‌های سمپاتیک و مرکز (مدولای) غده فوق کلیه را می‌سازند.

که از آنجایی که اجسام سلولی نورون‌های پیش‌گانگلیونی در قطعات T1-L2 نخاع قرار دارند، بنابراین فقط این قطعات دارای شاخه‌های ارتباطی سفید (White rami communicantes) هستند. از این رو، به دلیل اینکه هر عصب نخاعی رشته‌هایی از نورون‌های پس‌گانگلیونی دریافت می‌کند، بنابراین هر شاخه اولیه شکمی هر عصب نخاعی، به یک شاخه ارتباطی خاکستری متصل است.

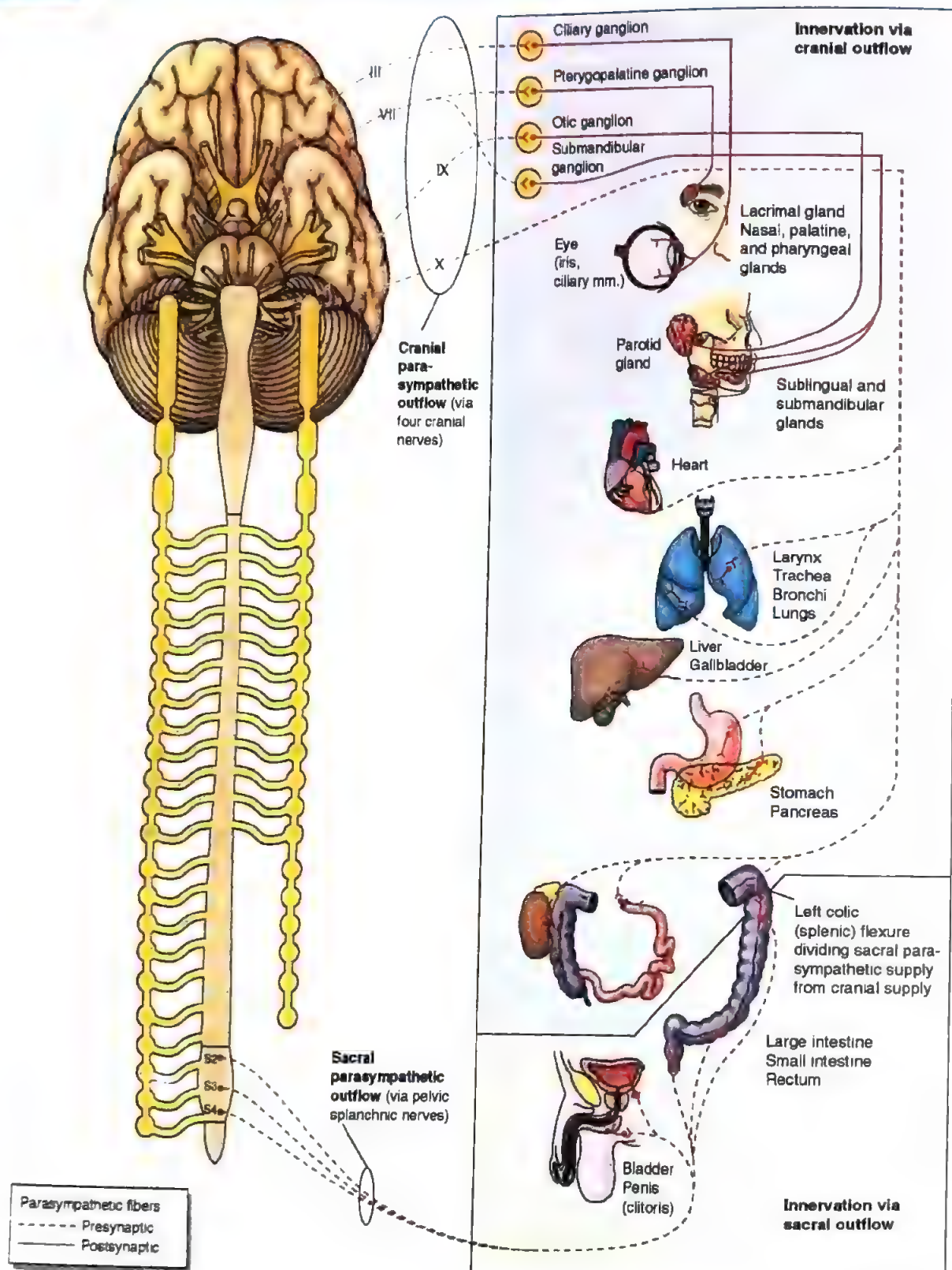
دستگاه عصبی پاراسمپاتیک

اجسام سلولی نورون‌های پاراسمپاتیک پیش‌گانگلیونی در ساقه مغز و ناحیه خاجی (S2-S4) نخاع قرار دارند. به همین دلیل به دستگاه پاراسمپاتیک، بخش سری - خاجی (craniosacral portion) دستگاه عصبی خودکار (ANS) نیز گفته می‌شود (شکل ۴۳-۱۸). رشته‌های پاراسمپاتیک پیش‌گانگلیونی از هسته‌های ساقه مغز از طریق اعصاب محرک چشم (اکولوموتور) [CN III]، صورتی (فاسیال) [CN VII]، زبانی - حلقی (گلسوفارنژیال) [CN IX] و واگ [CN X] به ساختارهای موجود در سر و گردن می‌روند. عصب واگ همچنین عصب‌دهی پاراسمپاتیک اکثر ارگان‌های احشایی را تا ناحیه یک‌سوم پروگزیمال کولون عرضی بر عهده دارد (شکل ۴۳-۱۸). رشته‌های پس‌گانگلیونی از بخش خاجی دستگاه پاراسمپاتیک از طریق ریشه‌های شکمی اعصاب نخاعی از

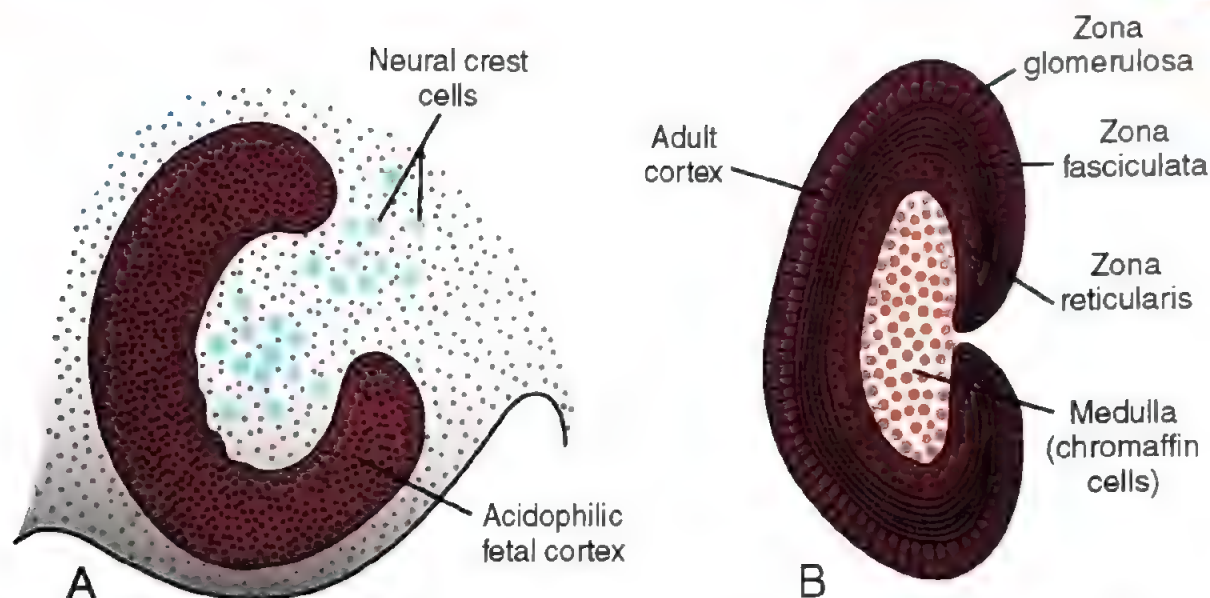
شکمی - لگنی (abdominopelvic splanchnic nerves) را می‌سازند. این اعصاب شامل عصب احشایی بزرگ‌تر (greater splanchnic nerve) [T5-T9]، عصب احشایی کوچک‌تر (lesser splanchnic nerve) [T10-T11]، عصب احشایی کوچک‌ترین (least splanchnic nerve) [T12] و اعصاب احشایی کمری (lumbar splanchnic nerves) می‌باشند (شکل ۴۲-۱۸). رشته‌های سمپاتیک پس‌گانگلیونی از گانگلیون‌های تنه سمپاتیک به عروق خونی، عضلات راست‌کننده موها (goose bumps) و غدد عرق در سر و گردن، جدار بدن و اندام‌ها می‌روند. این رشته‌های عصبی تنه سمپاتیک را از طریق شاخه‌های ارتباطی خاکستری (gray rami communicantes) ترک کرده و توسط شاخه‌های شکمی همه ۳۱ جفت عصب نخاعی و همچنین توسط عروق خونی به ارگان‌های هدف و مقصد خود می‌رسند (شکل ۴۲-۱۸). رشته‌های پس‌گانگلیونی از گانگلیون‌های گردنی تحتانی و سینه‌ای فوقانی، تنه سمپاتیک را به صورت مجموعه‌هایی از رشته‌های عصبی تحت عنوان اعصاب احشایی قلبی - ریوی (cardiopulmonary splanchnic nerves) ترک کرده و به سمت قلب و ریه‌ها می‌روند (شکل ۴۲-۱۸). رشته‌های پس‌گانگلیونی از گانگلیون‌های جلوی مهره‌ای (جلوی آئورتی) از طریق عروق خونی طی مسیر کرده و به ارگان‌های شکم و دستگاه تناسلی عصب‌دهی می‌کنند. در نظر داشته باشید



شکل ۲۲-۱۸ دیاگرام جزء سمپاتیک ANS. این بخش از ستون‌های (شاخ‌های) سلولی خدواسط - طرفی قطعات T1-L2 نخاع (جایگاه جسم سلولی نورون‌های پیش‌گانگلیونی سمپاتیک) منشأ می‌گیرد. رشته‌های عصبی این سلول‌ها وارد ریشه‌های شکمی اعصاب نخاعی و سپس شاخه‌های اولیه شکمی شده و بعداً از طریق شاخه‌های ارتباطی سفید به تنه سمپاتیک می‌رسند. در تنه‌های سمپاتیک، این رشته‌ها ممکن است در قطعه‌ای که وارد آن شده‌اند و یا در قطعه‌ای بالاتر یا پایین‌تر که به آن صعود یا نزول کرده‌اند، سیناپس دهند و یا اصلاً بدون سیناپس از تنه سمپاتیک خارج شده و تحت عنوان اعصاب احشایی شکمی - لگنی به سمت گانگلیون‌های جلوی مهره‌ای بروند.



شکل ۲۳-۱۸. دیاگرام جزء پاراسمپاتیکن ANS. این بخش دارای منشأ کرانیوساکرال (سری - خاجی) است به طوری که جسم سلولی نورون‌های پیش‌گانگلیونی در ساقه مغز و در قطعات S2-S4 نخاع قرار دارند. رشته‌های عصبی پیش‌گانگلیونی از ساقه مغز از طریق اعصاب مغزی ۳، ۷، ۹ و ۱۰ طی مسیر کرده و با نورون‌های پس‌گانگلیونی قرار گرفته در گانگلیون‌های سیلیاری (CN III)، تریگوالاتین (CN VII)، اوتیک (CN IX) و ساب‌مندیولار (CN VII) سیناپس می‌دهند. نورون‌های پس‌گانگلیونی همراه با عصب واگ (CN X) معمولاً در ارگانی که عصب‌دهی می‌شوند، قرار دارند. رشته‌های پاراسمپاتیکن پیش‌گانگلیونی قطعات خاجی نخاع، شاخه‌های اولیه شکمی اعصاب نخاعی S2-S4 را تحت عنوان اعصاب احشایی لگنی، ترک کرده و به لوله گوارش از دو سوم دیستال کولون عرضی تا رکتوم عصب‌دهی می‌کنند.



شکل ۴۴-۱۸. A. سلول‌های ستیغ عصبی در حال نفوذ به قشر جنینی غده فوق‌ کلیوی. B. سلول‌های ستیغ عصبی، مرکز (مدولای) غده فوق‌ کلیه را ایجاد کرده و به سلول‌های کرومافین تمایز می‌یابند. در مراحل بعدی تکوین قشر نهایی تقریباً به طور کامل مرکز (مدولا) را احاطه می‌کند.

غده فوق‌ کلیه

غده فوق‌ کلیه (suprarenal or adrenal gland) از دو جزء تشکیل می‌یابد: (۱) بخش مزودرمی که قشر (cortex) غده و (۲) بخش اکتودرمی که مرکز (medulla) غده را می‌سازد. در هفته پنجم تکوین، سلول‌های مزوتلیومی که در بین ریشه مزانتیر و گناد در حال تکوین قرار دارند، شروع به تکثیر کرده و به مزانتسیم زیرین نفوذ می‌کنند (شکل ۴۱-۱۸). سلول‌ها در این محل به سلول‌های اسیدوفیل بزرگی تمایز می‌یابند که قشر جنینی (fetal cortex) یا قشر ابتدایی (primitive cortex) غدد فوق‌ کلیه را می‌سازند (شکل ۴۴A-۱۸). بعد از مدت زمان اندکی، موج دومی از سلول‌های مزوتلیومی به مزانتسیم نفوذ کرده و توده سلولی اسیدوفیلیک اولیه را احاطه می‌کنند. این سلول‌ها که از سلول‌های گروه اول کوچک‌تر هستند، قشر نهایی (definitive cortex) غده را می‌سازند (شکل ۴۴-۱۸). این سلول‌ها، سلول‌های تولید کننده استروئید (steroid) هستند و در سه ماهه دوم بارداری شروع به ترشح دهیدرواپی‌آندروسترون (dehydroepiandrosterone: DHEA) می‌کنند. DHEA نیز در سنتز آندروژن و استوژن نقش دارد. مقداری از DHEA نیز توسط جفت به استروژن (که برای حفظ جفت و بارداری مهم است) تبدیل می‌شود. مدت کوتاهی پس از تولد، قشر جنینی به سرعت پسرفت می‌کند و

قطعات S2 تا S4 نخاع خارج شده و سپس با ترک شاخه‌های اولیه شکمی این اعصاب، تحت عنوان اعصاب احشایی لگنی (pelvic splanchnic nerves) به عصب‌دهی پاراسمپاتیک بخش باقیمانده لوله گوارش از دوسوم دیستال کولون عرضی تا رکتوم می‌پردازد (شکل ۴۳-۱۸). برخی از این رشته‌ها همچنین به مثانه و بافت‌های قابل نعوظ دستگاه تناسلی می‌روند. اجسام سلولی نورون‌های پاراسمپاتیک پس‌گانگلیونی در ناحیه کرانیال (سری)، در چهار گانگلیون قرار دارند: گانگلیون‌های مژگانی (CN III) (ciliary)، تریگوپالاتین (pterygopalatine) [CN VII]، تحت فکی، [CN VII] (submandibular) و گوش [CN IX] (otic) (شکل ۴۳-۱۸). نورون‌های پس‌گانگلیونی در قفسه سینه و شکم همراه با عصب واگ (CN X) بوده و معمولاً در داخل یا روی ارگان عصب‌دهی شده قرار دارند. این آرایش همچنین برای اجسام سلولی نورون‌های پس‌گانگلیونی اعصاب احشایی لگنی در ناحیه لگن وجود دارد، به طوری که گانگلیون‌ها چه به صورت منفرد و یا به صورت گروه‌های کوچک، در جدار لگن هدف (مثل گانگلیون‌های روده‌ای [enteric ganglia] لوله گوارش) دیده می‌شوند. همانند دستگاه سمپاتیک، نورون‌های پس‌سیناپسی کل دستگاه پاراسمپاتیک از سلول‌های ستیغ عصبی مشتق می‌شوند.

BMPها می‌باشند. پس از تمایز، این سلول‌ها در هنگام رنگ‌آمیزی با نمک‌های کروم (chrome salts)، به رنگ زرد - قهوه‌ای در می‌آیند. از این رو این سلول‌ها را سلول‌های کرومافین (chromaffin cells) می‌نامند (شکل ۱۸-۴۴B). این سلول‌ها در حقیقت نورون‌های سمپاتیک پس‌گانگلیونی تغییر یافته هستند که توسط رشته‌های سمپاتیک پیش‌گانگلیونی عصب‌دهی می‌شوند و در صورت تحریک، اپی نفرین (آدرنالین) و نوراپی نفرین (نورآدرنالین) تولید کرده و آنها را مستقیماً وارد جریان خون می‌کنند. در طی زندگی رویانی، سلول‌های کرومافین به طور پراکنده در کل رویان پخش شده‌اند، اما بالغین فقط در مرکز (مدولای) غده فوق کلیه وجود دارند.

سلول‌های باقیمانده به سه لایه نهایی قشر غده فوق کلیه تمایز می‌یابند: ناحیه گلومرولوزا (zona glomerulosa)، ناحیه فاسیکولاتا (zona fasciculata) و ناحیه رتیکولاریس (zona reticularis) (شکل ۱۸-۴۴B). قشر به طور عمده، کورتیزول (cortisol)، آلدوسترون (aldosterone) و آندروژن ترشح می‌کند.

هنگامی که قشر جنینی تشکیل شد، سلول‌های ستیغ عصبی به نمای داخلی آن نفوذ کرده و در آنجا به شکل خوشه‌ها و طناب‌هایی آرایش می‌یابند تا مدولای (مرکز) غده فوق کلیه را بسازند (شکل‌های ۱۸-۴۱ و ۱۸-۴۴A). پیام‌هایی که مهاجرت این سلول‌ها و اختصاصی شدن و تمایز آنها را به مرکز (مدولای) فوق کلیه تنظیم می‌کنند، از آئورت پشتی منشأ گرفته و شامل



نکات بالینی

فلوکروموسیتوماها

فلوکروموسیتوماها (pheochromocytomas) تومورهای نادری هستند که در آن سلول‌های کرومافین درگیر می‌شوند به طوری که این سلول‌ها، بیش از حد اپی نفرین و نوراپی نفرین تولید و رها می‌کنند. مقادیر اضافی این مواد نیز منجر به دوره‌های نوبتی افزایش فشار خون، افزایش ضربان قلب، سردرد و سایر علائم همراه می‌شوند. این اختلال عمدتاً در مرکز (مدولای) غده فوق کلیه اتفاق می‌افتد، اما تقریباً ۱۰ درصد آنها نیز در سایر نقاط (معمولاً شکم) رخ می‌دهند. ۲۵ درصد فلوکروموسیتوماها فامیلی بوده و همراه با جهش در ژن RET (که دارای نقش در مهاجرت سلول‌های ستیغ عصبی است) می‌باشند.

هیرشپرونک در اثر جهش در ژن RET که یک گیرنده تیروزین کیناز غشایی را کد می‌کند، ایجاد می‌شود. این ژن در کروموزوم 10q11 قرار دارد و برای مهاجرت سلول‌های ستیغ عصبی ضروری است. لیگاند این گیرنده، عامل رشد نوروتروفیک منشأ گرفته از سلول گلیال (GLIAL CELL-DERIVED NEUROTROPHIC GROWTH FACTOR) است. این عامل توسط سلول‌های مزانشیمی که سلول‌های ستیغ عصبی از بین آنها می‌گذرند، ترشح می‌شود. برهم‌کنش‌های گیرنده - لیگاند، مهاجرت سلول‌های ستیغ عصبی را تنظیم می‌کنند. در نتیجه، اگر گیرنده مختل شود مهاجرت سلول‌های ستیغ عصبی مهار شده و گانگلیون‌های پاراسمپاتیک در نواحی درگیر تشکیل نمی‌شوند. تقریباً در همه موارد، رکتوم مبتلا است و در ۸۰ درصد نوزادان مبتلا، رکتوم و سیگموئید درگیر هستند. اما کولون عرضی و کولون صعودی فقط در ۱۰ تا ۲۰ درصد موارد، مبتلا می‌گردند. کولون در بالای ناحیه درگیر متسع می‌شود، زیرا ناحیه مبتلا به علت انقباض تونیک ساختار عضلانی بدون عصب تنگ می‌ماند.

مگاکولون مادرزادی یا بیماری هیرشپرونک

مگاکولون مادرزادی (congenital megacolon) یا بیماری هیرشپرونک (Hirschsprung disease) در اثر نقص تشکیل گانگلیون‌های پاراسمپاتیک در دیواره بخشی از یا تمام کولون و رکتوم به علت نقص در مهاجرت سلول‌های ستیغ عصبی اتفاق می‌افتد. اکثر موارد فامیلی بیماری

۱۸-۱۸) و (۲) متنسفالون با صفحات قاعده‌ای (وابران) و بالی (آوران) معمول (شکل ۱۹-۱۸). این وزیکل مغزی (متنسفالون) مخچه (شکل ۲۰-۱۸) [مرکز هماهنگی حالت، وضعیت و حرکات بدن] و پل مغزی [مسیر عبور رشته‌های عصبی بین نخاع و قشر مغز و قشر مخچه] را می‌سازد (شکل ۱۹-۱۸).

مزنسفالون یا مغز میانی به بخش‌های دیگری تقسیم نشده و مثل نخاع دارای صفحات وابران قاعده‌ای و آوران بالی است. صفحات بالی مزنسفالون، کولیکولوس‌های قدامی و خلفی را تشکیل می‌دهند که به ترتیب ایستگاه‌های سیناپس مراکز رفلکس‌های بینایی و شنوایی هستند (شکل ۲۳-۱۸).

پروزنسفالون به دینسفالون در عقب و تلسفالون در جلو تقسیم می‌شود. دینسفالون از صفحه سقفی نازک و صفحه بالی ضخیم که در آن تالاموس و هیپوتالاموس تکوین می‌یابند، تشکیل شده است (شکل‌های ۲۴-۱۸ و ۲۵-۱۸). دینسفالون در تشکیل غده هیپوفیز که از بن‌بست راتکه نیز به وجود می‌آید، شرکت می‌کند (شکل ۲۶-۱۸). بن‌بست راتکه، آدنوهیپوفیز، لوب حدواسط و بخش لوله‌ای را می‌سازد و دینسفالون در تشکیل لوب خلفی (نوروهیپوفیز) که حاوی نوروگلی‌ها بوده و رشته‌های عصبی را از هیپوتالاموس دریافت می‌کند، شرکت دارد.

تلسفالون از دو بیرون‌زدگی طرفی به نام نیمکره‌های مغزی و یک بخش میانی به نام تیغه انتهایی تشکیل شده است (شکل ۲۷-۱۸). تیغه انتهایی توسط رابط‌ها اشغال شده است. رابط‌ها مسیرهای ارتباطی دستجات رشته‌های عصبی بین دو نیمکره راست و چپ می‌باشند (شکل ۳۰-۱۸). نیمکره‌های مغزی، که در ابتدا دو بیرون‌زدگی کوچک هستند (شکل‌های ۲۴-۱۸ و ۲۵-۱۸)، گسترش یافته و نمای طرفی دینسفالون، مزنسفالون و متنسفالون را می‌پوشانند (شکل‌های ۲۶-۱۸ تا ۲۸-۱۸). در نهایت، نواحی هسته‌ای تلسفالون در تماس نزدیک با دینسفالون قرار می‌گیرند (شکل ۲۷-۱۸).

دستگاه بطنی که حاوی مایع مغزی - نخاعی (CSF) است از لومن نخاع تا بطن چهارم در رومنسفالون و از طریق مجرای باریکی در مزنسفالون (قنات سیلویوس) به بطن سوم در دینسفالون امتداد می‌یابد. دستگاه بطنی از طریق سوراخ‌های مونرو از بطن سوم به بطن‌های طرفی نیمکره‌های مغز کشیده می‌شود. مایع مغزی - نخاعی توسط شبکه کوروییدی بطن‌های سوم، چهارم و طرفی تولید می‌شود. انسداد مایع مغزی - نخاعی در دستگاه بطنی یا فضای زیرعنکبوتیه باعث ایجاد هیدروسفالی می‌گردد.

دستگاه عصبی مرکزی (CNS) در اواسط هفته سوم به صورت صفحه عصبی از اکتودرم منشأ می‌گیرد (شکل ۱-۱۸). بعد از اینکه لبه‌های این صفحه چین می‌خورد، چین‌های عصبی در خط وسط به هم رسیده و جوش می‌خورند تا لوله عصبی را شکل دهند (شکل‌های ۲-۱۸ و ۳-۱۸). انتهای سری لوله در حدود روز ۲۵ و انتهای دمی روز ۲۸ بسته می‌شود. با این کار CNS به ساختار لوله‌ای شکلی تبدیل می‌گردد که انتهای سری آن عریض (مغز) و انتهای دمی آن دراز (نخاع) است. نقص در بسته‌شدن لوله عصبی باعث ایجاد شدن نقایصی مثل اسپینا بیفیدا (شکل‌های ۱۵-۱۸ و ۱۶-۱۸) و آنسفالی (شکل ۳۷-۱۸) می‌شود. با تجویز اسید فولیک می‌توان از وقوع این نقایص جلوگیری نمود.

نخاع که انتهای دمی CNS را شکل می‌دهد، با داشتن صفحه قاعده‌ای حاوی نورون‌های حرکتی و صفحه بالی حاوی نورون‌های حسی و همچنین صفحه سقفی و صفحه کفی (مسیرهای ارتباط دهنده دو طرف) مشخص می‌گردد (شکل ۸-۱۸). اعصاب نخاعی از هر قطعه نخاع ایجاد می‌شوند. هسته‌های حرکتی این اعصاب در صفحه قاعده‌ای (درون نخاع) و اجسام سلولی سلول‌های حسی آنها در گانگلیون‌های نخاعی منشأ گرفته از سلول‌های ستیغ عصبی (خارج از نخاع) قرار دارند. SHH لوله عصبی را در ناحیه نخاع، شکمی می‌کند (ventralize) و سبب القای صفحات کفی و قاعده‌ای می‌شود. پروتئین‌های شکل دهنده استخوان ۴ و ۷ (BMP4,7) بیان شده در اکتودرم غیرعصبی، باعث حفظ و تنظیم افزایشی بیان PAX3 و PAX7 در صفحات بالی و سقفی می‌شود.

مغز به دو قسمت تقسیم می‌شود: (۱) ساقه مغز که در امتداد نخاع است و سازمان‌دهی آن شبیه به صفحات قاعده‌ای و بالی نخاعی می‌باشد؛ و (۲) مراکز بالاتر (مخچه و نیمکره‌های مغزی) که صفحات بالی مشخص‌تری دارند. پس از بسته‌شدن لوله عصبی، مغز از سه وزیکل تشکیل می‌شود: رومنسفالون (مغز خلفی)، مزنسفالون (مغز میانی) و پروزنسفالون (مغز قدامی). بعداً این وزیکول‌های ابتدایی به پنج ناحیه متفاوت تقسیم می‌شوند (شکل ۵-۱۸). رومنسفالون به (۱) میلنسفالون که بصل‌النخاع را می‌سازد (این بخش یک صفحه قاعده‌ای برای نورون‌های وابران پیکری و احشایی و یک صفحه بالی برای نورون‌های آوران پیکری و احشایی دارد) (شکل

قرار دارند. همه گانگلیون‌های دستگاه عصبی خودکار از سلول‌های ستیغ عصبی تکوین می‌یابند.

غده فوق‌کلیه (آدرنال) از دو منبع به وجود می‌آید: (۱) مزودرم جدار خلفی بدن که تکثیر یافته و قشر جنینی را می‌سازد. در ادامه به جای قشر جنینی، نسل جدیدی از این سلول‌های در حال تکثیر جایگزین می‌شوند که قشر نهایی را به وجود می‌آورند. این بخش از غده، استروئیدها را تولید کرده و در حفظ بارداری با ترشح DHEA (که توسط جفت به استروژن تبدیل می‌شود) نقش دارد؛ (۲) سلول‌های ستیغ عصبی که از چین‌های عصبی مهاجرت کرده و مرکز (مدولای) غده فوق‌کلیه را می‌سازند. این سلول‌ها به سلول‌های کرومافین تمایز یافته و در حقیقت همان نورون‌های سمپاتیک پس‌گانگلیونی تغییر یافته می‌باشند. این سلول‌ها در اثر تحریک با نورون‌های پیش‌گانگلیونی، اپسی‌نفرین (آدرنالین) و نوراپی‌نفرین (نورآدرنالین) را مستقیماً به جریان خون ترشح می‌کنند.

□ پرسش‌ها

۱. اعصاب مغزی و نخاعی از چه جهاتی مشابه هم هستند؟ آنها از چه جهاتی متفاوت از هم هستند؟
۲. چه بخش‌هایی با همدیگر عصب نخاعی را می‌سازند؟ تفاوت بین ریشه پستی، ریشه شکمی، شاخه اولیه پستی و شاخه اولیه شکمی چیست؟ چه انواعی از رشته‌های عصبی (حسی یا حرکتی) در هر یک از این ساختارها یافت می‌شوند؟
۳. در چه سطحی بزل (پونکسیون) مایع مغزی - نخاعی انجام می‌شود؟ از دیدگاه جنین‌شناسی چگونه امکان این عمل وجود دارد؟
۴. اساس جنین‌شناسی اغلب نقایص لوله عصبی (NTDs) چیست؟ آیا می‌توان قبل از تولد آنها را تشخیص داد؟ آیا هیچ روشی برای جلوگیری وجود دارد؟
۵. اولتراسوند پیش از تولد، سر بزرگ و توسعه بطن‌های طرفی را نشان داده است. این وضعیت چه نام دارد و چه عاملی می‌تواند باعث ایجاد آن شده باشد؟
۶. دو بخش دستگاه عصبی خودکار (ANS) کدامند؟ نورون‌های پیش‌گانگلیونی آنها در کجا قرار گرفته‌اند؟ از نظر جنین‌شناسی کدام سلول‌ها به نورون‌های پس‌گانگلیونی تبدیل می‌شوند؟

مغز در امتداد محورهای قدامی - خلفی (سری - دمی) و پستی - شکمی (داخلی - طرفی) سازماندهی می‌شود. ژن‌های *Hox* الگوی محور قدامی - خلفی را در مغز خلفی تعیین کرده و مشخصات رومبومرها را پدید می‌آورند. سایر عوامل رونویسی حاوی یک بخش هومئو (homeodomain)، سازماندهی و الگوی محور قدامی - خلفی در نواحی مغز خلفی و مغز میانی را تعیین می‌کنند. این عوامل شامل *LIM1* و *OTX2* می‌باشند. دو مرکز دیگر هماهنگ کننده، ستیغ عصبی قدامی (ANR) و تنگه رومبوسفالیک هستند که *FGF8* ترشح می‌کنند. *FGF8* به عنوان یک پیام القایی برای این نواحی عمل می‌کند. در پاسخ به این عامل رشد، انتهای سری مغز قدامی، *FOXG1* را که تکوین تلسنفالون را تنظیم می‌کند، بیان می‌کند. تنگه (ایسموس) رومبوسفالیک ژن‌های *ENGRAILED* را که به تنظیم تمایز مخچه و سقف مغز میانی می‌پردازد، بیان می‌کند. *SHH* علاوه بر اثری که در کل دستگاه عصبی مرکزی (CNS) بر عهده دارد، توسط صفحه پره‌کوردی و نوتوکورد نیز ترشح شده و نواحی مغز قدامی و مغز میانی را شکمی می‌کند. پروتئین‌های شکل دهنده استخوان ۴ و ۷ (*BMP4* و *BMP7*) مترشحه از اکتودرم غیرعصبی، باعث القا و حفظ بیان ژن‌های پستی کننده (dorsalizing genes) می‌شوند.

دوازده جفت عصب مغزی وجود دارد که اکثر آنها از مغز خلفی منشأ گرفته‌اند. نورون‌های حرکتی هر عصب دورن مغز قرار دارند، در حالی که نورون‌های حسی از خارج از مغز، از پلاکودهای اکتودرمی و سلول‌های ستیغ عصبی منشأ می‌گیرند (جدول‌های ۲-۱۸ و ۳-۱۸). بنابراین سازمان‌دهی اجسام سلولی نورون‌های حرکتی و حسی مربوط به اعصاب مغزی شبیه به اعصاب نخاعی است.

دستگاه عصبی خودکار (ANS) از بخش‌های سمپاتیک و پاراسمپاتیک تشکیل شده است. ANS یک دستگاه دو نورونی با رشته‌های پیش‌گانگلیونی و پس‌گانگلیونی است. در دستگاه سمپاتیک، نورون‌های پیش‌گانگلیونی در شاخ‌های طرفی (حدواسط) نخاع در قطعات T1 تا L2 و نورون‌های پس‌گانگلیونی در تنه‌های سمپاتیک و گانگلیونی **جلوی مهره‌ای (جلوی آئورتی)** قرار گرفته در امتداد آئورت قرار دارند. در بخش پاراسمپاتیک دستگاه عصبی خودکار، هسته‌های مربوط به نورون‌های پیش‌گانگلیونی در ساقه مغز (همراه با اعصاب مغزی ۳، ۷، ۹ و ۱۰) و در ناحیه خاجی نخاع (S2-4) و هسته‌های پاراسمپاتیک پس‌گانگلیونی در گانگلیون‌های (به طور معمول) نزدیک به ارگان‌هایی که آن را عصب‌دهی می‌کنند،



در فرد بالغ، گوش یک واحد آناتومیک است که وظیفه شنیدن و

حفظ تعادل را بر عهده دارد. گوش رویان از سه بخش متفاوت تشکیل می‌شود: (۱) گوش خارجی (external ear) که وظیفه جمع‌آوری صوت را به عهده دارد، (۲) گوش میانی (middle ear) که انتقال امواج صوت از گوش خارجی به گوش داخلی را عهده‌دار است و (۳) گوش داخلی (internal ear) که امواج صوتی را به پیام‌های عصبی تبدیل کرده و تغییرات تعادل بدن را نیز ثبت می‌کند.

■ گوش داخلی

ضخیم‌شدن اکتودرم سطحی اولین علامت تشکیل گوش است که در دو طرف رومبنسفالون یک رویان تقریباً ۲۲ روزه مشاهده می‌شود (شکل ۱-۱۹). این ضخیم‌شدگی‌ها، پلاکودهای گوش (otic placodes) نامیده می‌شوند و سریعاً اینواژینه شده و وزیکل‌های گوش یا شنوایی (otic or auditory vesicles) [اتوسیسست‌ها (otocysts)] را می‌سازند (شکل ۲-۱۹). سلول‌های اتوسیسست تمایز یافته و سلول‌های گانگلیونی را برای گانگلیون‌های استاتواکوستیک (statoacoustic ganglia) [گانگلیون‌های دهلیزی - حلزونی] به وجود می‌آورند (شکل ۲-۱۹). با ادامه تکوین، هر وزیکل به (۱) یک بخش شکمی که به ساکول (saccul) و مجرای حلزونی (cochlear duct) تبدیل می‌گردد و (۲) بخش پشتی که اوتریکول (utricle)، کانال‌های نیم‌دایره (semicircular canals) و مجرای اندولنفاتیک (endolymphatic duct) را ایجاد می‌کند، تقسیم می‌شود (شکل‌های ۳-۱۹ تا ۶-۱۹). این ساختارهای اپی‌تلیالی با یکدیگر، لابیرنث غشایی

ساکول، حلزون و ارگان کورتی

در هفته ششم تکوین، ساکول یک بیرون‌زدگی لوله‌ای در قطب تحتانی خود ایجاد می‌کند (شکل C-E-۱۹). این بیرون‌زدگی، مجرای حلزونی (cochlear duct) نام دارد و همانند حلقه‌ای مارپیچ به مزانشیم اطراف نفوذ می‌کند و تا هفته ۸ تکوین، دو و نیم دور می‌چرخد (شکل D-E-۱۹). در هفته هفتم، سلول‌های مجرای حلزونی به ارگان مارپیچی کورتی (spiral organ of Corti) تمایز می‌یابد. ارگان کورتی ارتعاشات صوتی را به پیام‌های الکتریکی جهت شنیدن تبدیل می‌کند. ارتباط بین مجرای حلزونی و بخش باقیمانده ساکول توسط مسیر باریکی به نام مجرای رابط (ductus reuniens) برقرار می‌شود (شکل‌های ۳E-۱۹ و ۸-۱۹).

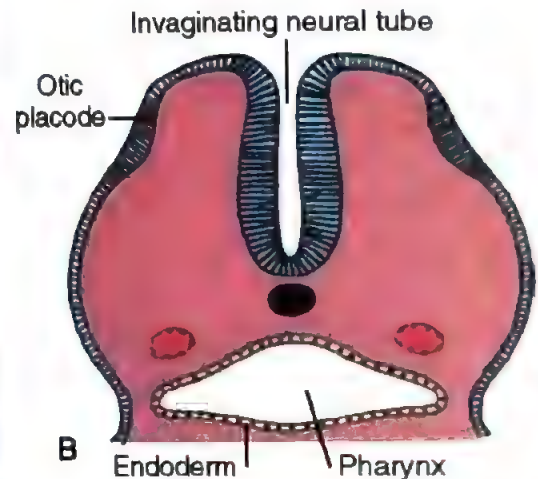
مزانشیم اطراف مجرای حلزونی به زودی به غضروف تمایز می‌یابد (شکل A-۱۹). در هفته دهم، این پوسته غضروفی حفره‌دار شده و دو فضای پری‌لنفاتیک را با نام‌های نردبان دهلیزی (scala vestibuli) و نردبان صماخی (scala tympani) ایجاد می‌کند (شکل B,C-۱۹). بعداً مجرای حلزونی از نردبان دهلیزی توسط غشای دهلیزی (vestibular membrane) و از نردبان صماخی توسط غشای قاعده‌ای (basilar membrane) جدا می‌شود (شکل C-۱۹). رباط مارپیچ (spiral ligament) باعث باقی ماندن اتصال دیواره طرفی مجرای حلزونی به غضروف‌های اطراف می‌گردد. در حالی که زاویه میانی مجرای حلزونی به زائده‌ای غضروفی دراز به نام مودیولوس (modiolus) متصل شده و تا حدودی هم توسط آن حمایت می‌گردد. مودیولوس بعداً محور حلزون استخوانی را

Cut line
for B

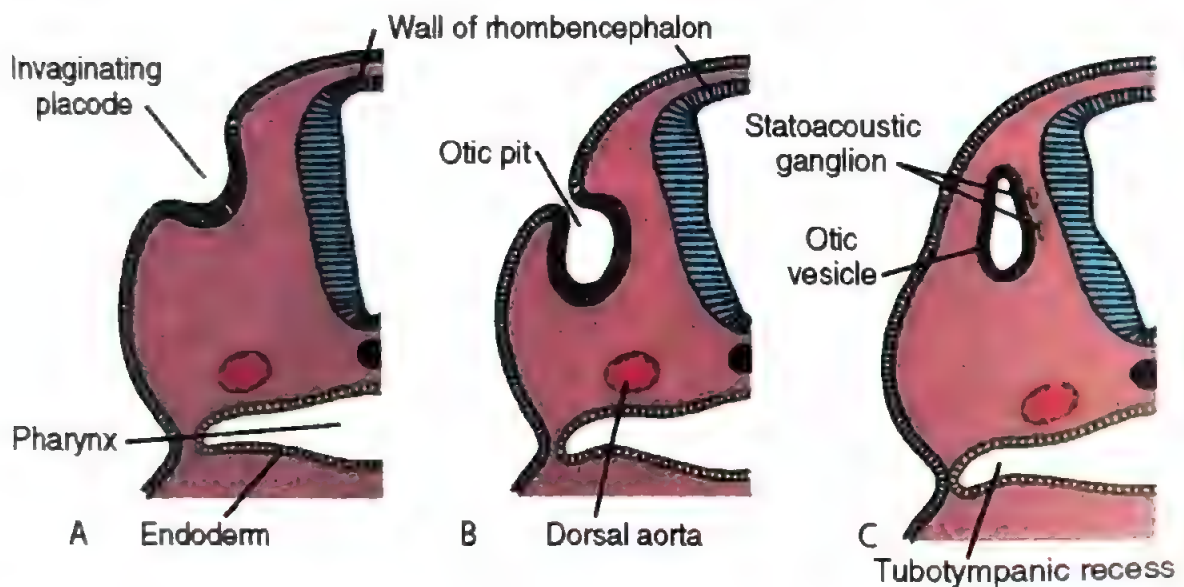
Otic vesicle



Optic vesicle



شکل ۱۹-۱. یک رویان در انتهای هفته چهارم تکون که وزیکل‌های بینایی و شنوایی در آن دیده می‌شوند. B. ناحیه رومبنسفالون که در آن پلاکودهای گوشی در رویان ۲۲ روزه نشان داده شده‌اند.

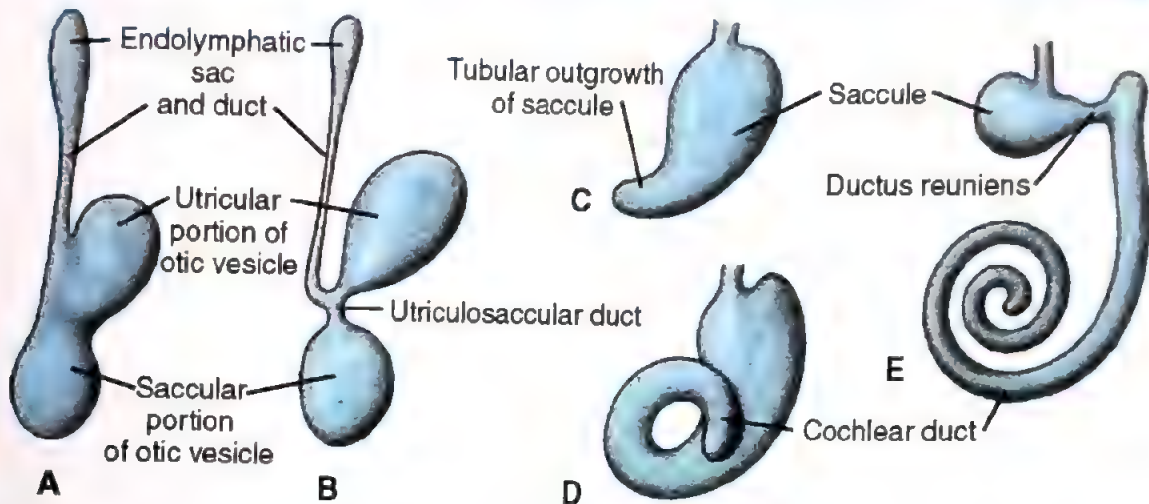


شکل ۱۹-۲. مقاطع عرضی از ناحیه رومبنسفالون که شکل‌گیری وزیکل‌های گوشی را در رویان ۲۴ روزه (۱)، رویان ۲۷ روزه (B) و رویان ۴/۵ هفته‌ای (۱) نشان می‌دهد. نورون‌های منشأ گرفته از وزیکل گوشی (اتوسیست)، گانگلیون‌های استاتواکوستیک (دهلیزی - حلزونی) را می‌سازند.

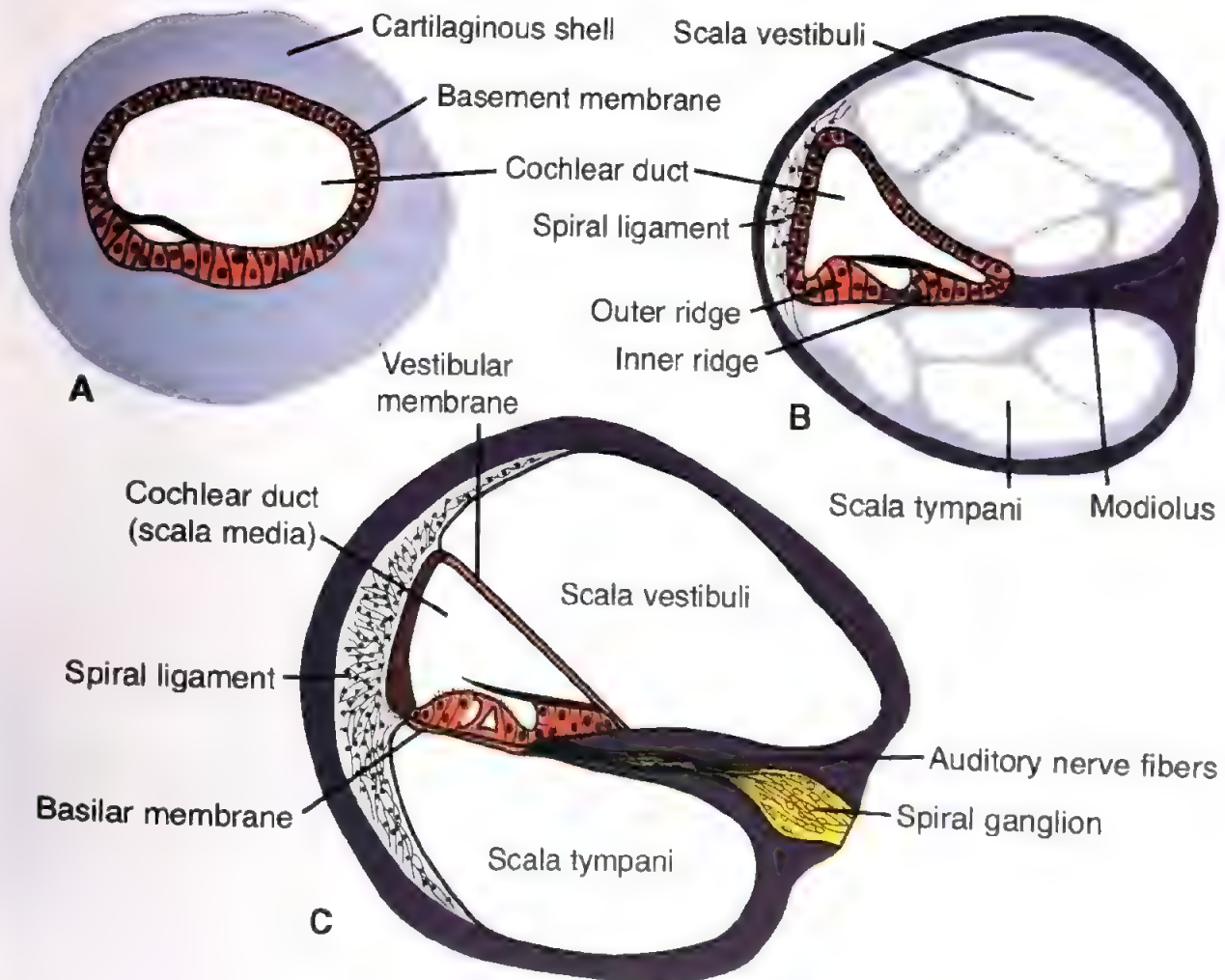
ستیف تشکیل می‌دهند: ستیف درونی (inner ridge) که لیمبوس مارپیچی (spiral limbus) آینده را می‌سازد و ستیف بیرونی (outer ridge) (شکل ۱۹-۴B). ستیف بیرونی یک

تشکیل می‌دهد (شکل ۱۹-۴B).

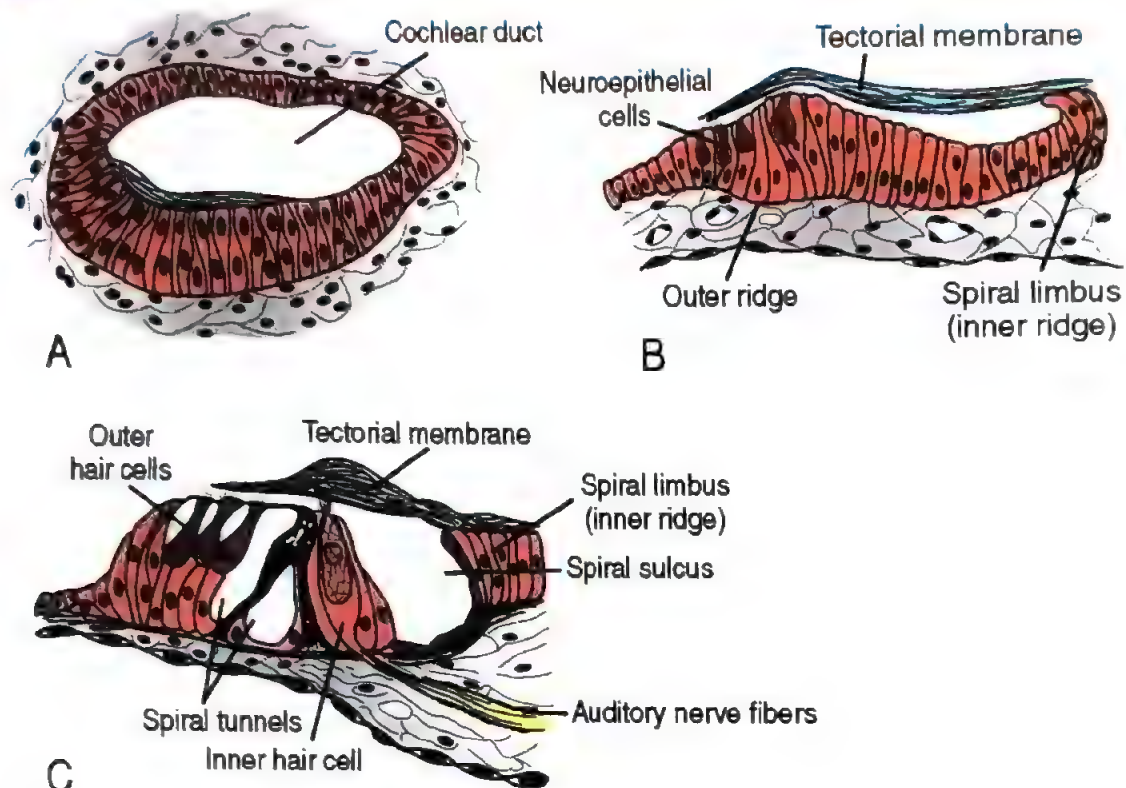
در ابتدا، تمام سلول‌های اپی‌تلیومی مجرای حلزونی شبیه به هم هستند (شکل ۱۹-۴A). اما با ادامه تکون، این سلول‌ها دو



شکل ۱۹۳ و B. تکوین اتوسیست که بخش اوتریکلی پشتی با مجرای اندولنف و بخش ساکولی شکمی را نشان می‌دهد. E-C. مجرای حلزونی به ترتیب در هفته‌های ۶، ۷ و ۸ به شکل‌گیری مجرای رابط و مجرای اتریکولی - ساکولی دقت کنید.



شکل ۱۹۳ و B. در طی هفته دهم، واکوتل‌های بزرگی در پوسته غضروفی ایجاد می‌گردد. C. مجرای حلزونی (نردبان میانی) به وسیله غشای قاعده‌ای و غشای دهلیزی به ترتیب از نردبان صماخی و نردبان دهلیزی جدا می‌شود. سلول‌های گانگلیونی از عصب دهلیزی - حلزونی (عصب مغزی ۸)، گانگلیون ماریچی را ساخته و زوائد آنها تا سلول‌های مویی امتداد یافته و آنها را عصب‌دهی می‌کند.



شکل ۱۹-۵. تکوین ارگان کورتی. A. ده هفتگی. B. حدود ۵ ماهگی. C. نوزاد رسیده.

و ۸-۱۹). پایک آمپولی (crus ampullare) در اثر اتساع یک انتهای هر کدام از این کانال‌ها به وجود می‌آید انتهای غیرمتسع نیز پایک غیرآمپولی (crus nonampullare) نام دارد (شکل ۱۹-۶). در نتیجه جوش خوردن دو پایک غیرآمپولی به یکدیگر، در نهایت پنج پایک وارد اتریکل می‌شوند (۳ پایک آمپولی و ۲ پایک غیرآمپولی).

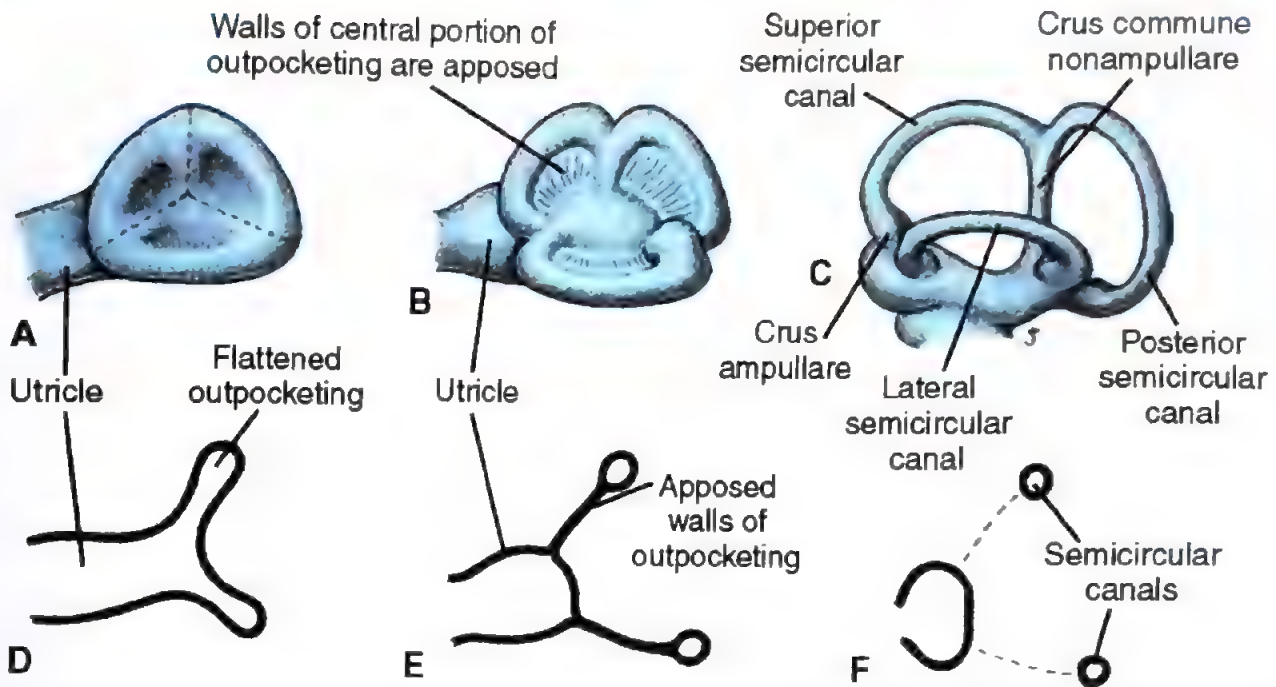
سلول‌های درون آمپول‌ها، ستیغی به نام ستیغ آمپولی (crista ampullaris) که حاوی سلول‌های حسی مسئول حفظ تعادل است، می‌سازند مناطق حسی مشابهی به نام ماکولاهای شنوایی (maculae acusticae) در دیواره‌های اوتریکل و ساکول شکل می‌گیرند ایمپالس‌های عصبی ایجاد شده در سلول‌های حسی ستیغ‌ها و ماکولاهای شنوایی در نتیجه تغییر وضعیت حالب بدن، توسط رشته‌های دهلیزی (vestibular fibers) عصب مغزی هشتم به مغز می‌روند.

گانگلیون تعادلی - شنوایی (statoacoustic ganglion) در اثر جدا شدن گروهی از سلول‌ها از دیواره وزیکل شنوایی در هنگام تشکیل آن، ایجاد می‌شود (شکل ۱۹-۲C). منشأ بقیه سلول‌های این گانگلیون از سلول‌های ستیغ عصبی است. سپس این گانگلیون به دو بخش حلزونی (cochlear)

ردیف سلول مویی درونی (inner hair cell) و سه یا چهار ردیف سلول مویی بیرونی (outer hair cell) را می‌سازند. سلول‌های مویی سلول‌های حسی دستگاه شنوایی بوده (شکل ۱۹-۵) و توسط غشای بامی (tectorial membrane) پوشیده می‌شوند. غشای تکتوریال یک ماده ژلاتینی رشته‌ای متصل به لیمبوس ماریچی است که بر روی سلول‌های مویی قرار می‌گیرد (شکل ۱۹-۵). سلول‌های حسی و غشای تکتوریال با هم ارگان کورتی (organ of Corti) را می‌سازند. امواج صوتی به وسیله این ارگان دریافت شده و به گانگلیون ماریچی و سپس به وسیله رشته‌های شنوایی عصب مغزی هشتم به دستگاه عصبی می‌رود (شکل‌های ۱۹-۴ و ۱۹-۵).

اوتریکل و کانال‌های نیم‌دایره

در طی هفته ششم تکوین، کانال‌های نیم‌دایره (semicircular canals) به صورت بیرون‌زدگی‌هایی پهنی از بخش اتریکولی وزیکول شنوایی ظاهر می‌شوند (شکل ۱۹-۶A,B). در نهایت، بخش‌های مرکزی دیواره‌های این بیرون‌زدگی‌ها بر روی هم قرار گرفته (شکل ۱۹-۶B,C) و از بین می‌روند تا سه کانال نیم‌دایره ایجاد گردند (شکل‌های ۱۹-۶).



شکل ۶ ۱۹. تکوین کانال های نیم دایره ای. A. پنج هفتگی. B. شش هفتگی. C. هشت هفتگی. D-F. به ترتیب مراحل روی هم قرار گرفتن، جوش خوردن و از بین رفتن بخش مرکزی جدار بیرون زدگی های نیم دایره ای نشان داده شده است. آمپول ها در کانال های نیم دایره ای حاوی سلول های حسی جهت پایداری در یک ستیغی به نام ستیغ آمپولی آرایش یافته اند.

استخوانچه ها

استخوانچه های چکشی (malleus) و سندان (incus) از غضروف های قوس حلقی اول و استخوانچه رکابی (stapes) از غضروف قوس حلقی دوم منشأ می گیرند (شکل ۹A-۱۹). اگرچه این استخوانچه ها در نیمه اول زندگی جنینی تشکیل می شوند، اما تا ماه هشتم زمانی که بافت های اطراف از بین می روند، در مزانشیم باقی می مانند (شکل های ۷-۱۹، ۸-۱۹ و ۹B-۱۹). بافت اپی تلیوم اندودرمی آسترکننده حفره صماخی ابتدایی در امتداد دیواره فضاهای جدید در حال تکوین گسترش می یابد. در این زمان، اندازه حفره صماخی حداقل دو برابر اندازه سابق خود می شود. هنگامی که استخوانچه ها به طور کامل از مزانشیم اطراف خود آزاد شدند، اپی تلیوم اندودرمی مثل مزانتر، آنها را به دیواره حفره وصل می کند (شکل ۹B-۱۹). بعداً در داخل همین مزانترها، رباط های حمایت کننده استخوانچه ها شکل می گیرند.

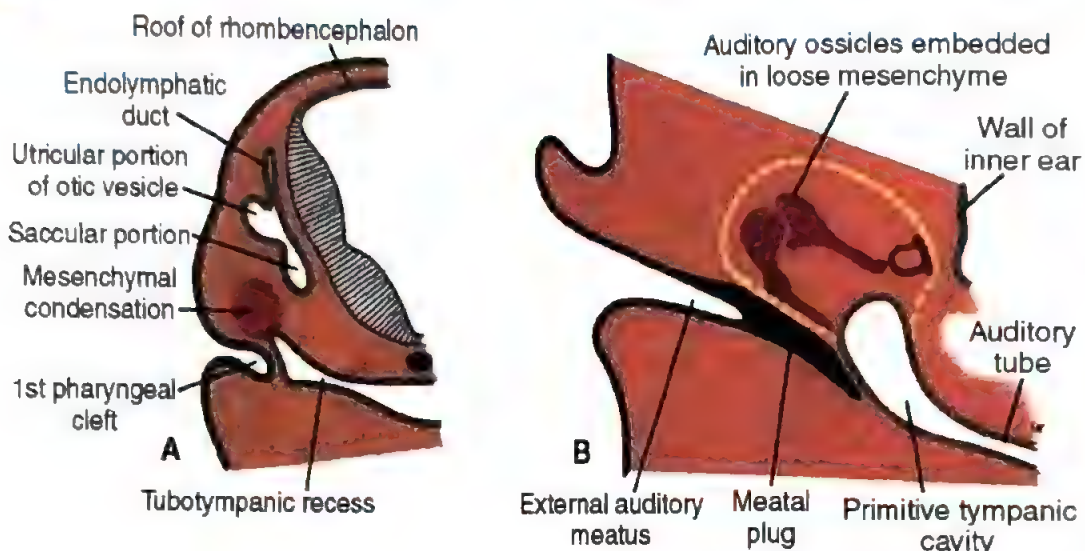
از آنجایی که استخوانچه چکشی از قوس حلقی اول ساخته می شود، بنابراین عصب عضله آن یعنی عضله کشنده پرده صماخ [tensor tympani] از شاخه مندیبولار عصب سه قلو

[که با سلول های حسی ارگان کورتی ارتباط دارد] و بخش دهلیزی (vestibular) [که با سلول های حسی ساکول، اوتریکل و کانال های نیم دایره ای مرتبط است] تقسیم می شود.

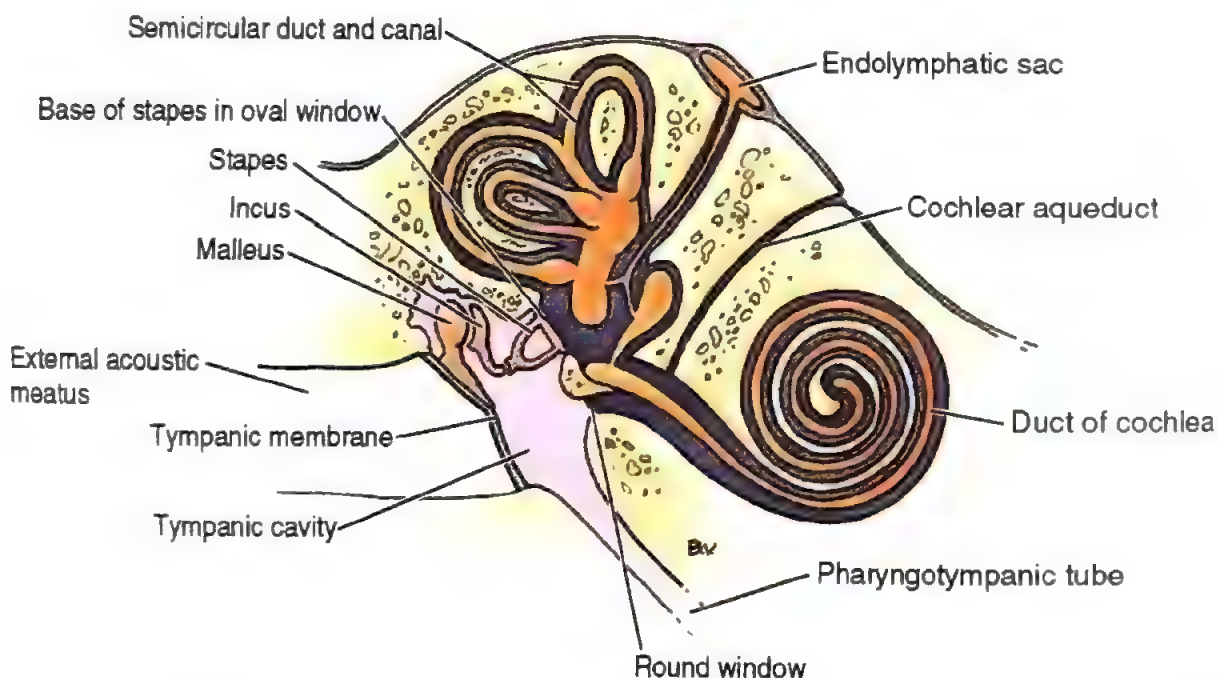
گوش میانی

حفره صماخی و لوله شنوایی

منشأ حفره صماخی (tympanic cavity) اندودرم بوده و از اولین بن بست حلقی منشأ می گیرد (شکل های ۲-۱۹ و ۷-۱۹). این بن بست سریعاً در جهت خارجی رشد می کند. بخش دیستال بن بست که بن بست لوله ای - صماخی (tubotympanic recess) نام دارد، عریض گشته و به حفره صماخی ابتدایی تبدیل می شود. بخش پروگزیمال بن بست اول همچنان باریک باقی مانده و لوله شنوایی (auditory tube) یا شیپور استاش (eustachian tube) را می سازد (شکل های ۷B-۱۹ و ۸-۱۹). حفره صماخ از طریق لوله شنوایی با حلق بینی ارتباط دارد.



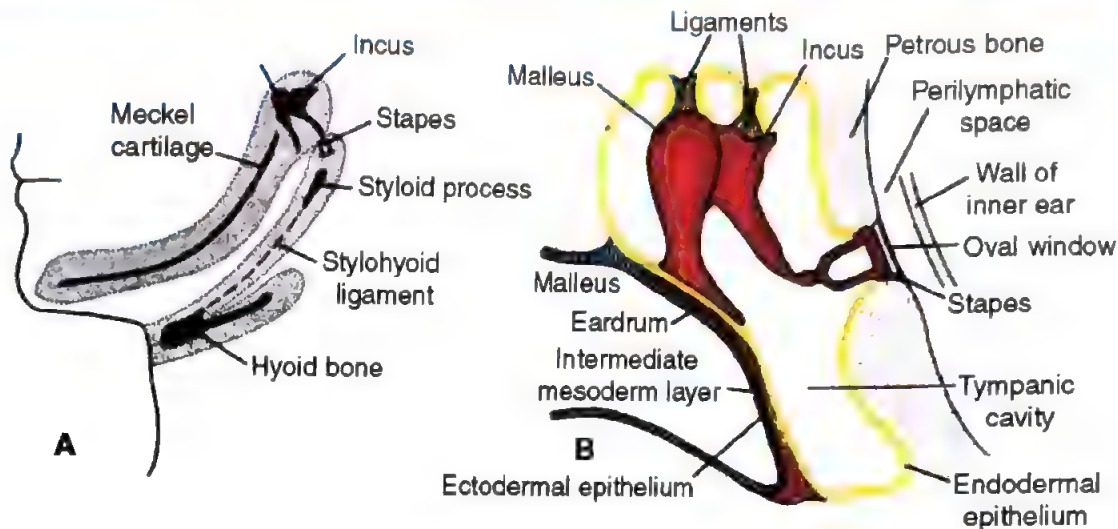
شکل ۱۹-۷. مقطع عرضی از ناحیه رومبنسفالون یک رویان ۷ روزه. بنیست توبوتیمپانیک (لوله‌ای - صماخی)، قوس حلقی اول در حال یوازی‌سازی و تراکم مزانشیمی و تکوین اولیه استخوانچه‌ها دیده می‌شوند. B. گوش میانی که در آن پیش‌سازهای غضروفی استخوانچه‌های شنوایی نشان داده شده است. خط زرد باریک در مزانشیم، نشان‌دهنده گسترش حفره صماخی ابتدایی در مراحل بعدی است.



شکل ۱۹-۸. ساختمان گوش که در آن مجرای شنوایی خارجی، گوش میانی و استخوانچه‌های آن و گوش داخلی دیده می‌شوند.

ماستوئید در حال تکوین هجوم برده و کیسه‌های هوایی آستر شده با اپی‌تلیوم را ایجاد می‌کند (هوادر شدن [pneumatization]). بعداً بیشتر کیسه‌های هوایی ماستوئید در تماس با آنتروم و حفره صماخی قرار می‌گیرند. به همین دلیل، انتشار التهاب‌های گوش میانی به آنتروم و سلول‌های هوایی ماستوئید یک عارضه شایع در عفونت‌های گوش میانی است.

(تری‌ژمینال) تأمین می‌شود. عضله رکابی (stapedius) که به استخوانچه رکابی متصل است، از عصب قوس دوم حلقی یعنی عصب صورتی (فاسیال)، شاخه دریافت می‌کند. در طی مراحل پایانی زندگی جنینی، در اثر حفره‌دار شدن بافت اطراف، حفره تمپانیک (صماخی) در جهت پشتی گسترش یافته و آنتروم صماخی (tympanic antrum) را می‌سازد. بعد از تولد، اپی‌تلیوم حفره صماخی به استخوان زائده



شکل ۹-۱۹. A. مشتقات قوس اول حلقی. به استخوانچه‌های چکشی و سندانی در انتهای پشتی قوس حلقی اول و استخوانچه رکابی در انتهای پشتی قوس دوم دقت کنید. B. گوش میانی. دسته استخوانچه چکشی در ارتباط با پرده صماخ نشان داده شده است. استخوانچه رکابی نیز با غشای (پرده) پنجره بیضی در ارتباط است. جدار حفره صماخی با اپی‌تلیوم اندودرمی آستر شده است.

■ گوش خارجی

مجرای شنوایی خارجی

مجرای شنوایی خارجی (external auditory meatus) به صورت یک اینواژیناسیون از بافت قوس حلقی اول تشکیل می‌یابد (قبلاً تصویر بر این بود که مجرای شنوایی خارجی از شکاف حلقی اول به وجود می‌آید) (شکل ۷A-۱۹). در آغاز ماه سوم، سلول‌های اپی‌تلیومی انتهای مجرا تکثیر شده و صفحه اپی‌تلیومی توپری تحت عنوان درپوش مجرا (meatal plug) را تشکیل می‌دهند (شکل ۷B-۱۹). در ماه هفتم، این درپوش از بین رفته و آستر اپی‌تلیومی کف مجرا در ایجاد پرده صماخ نهایی دخالت می‌کند. در مواردی که درپوش تا زمان تولد از بین نمی‌رود، کری مادرزادی (congenital deafness) اتفاق می‌افتد.

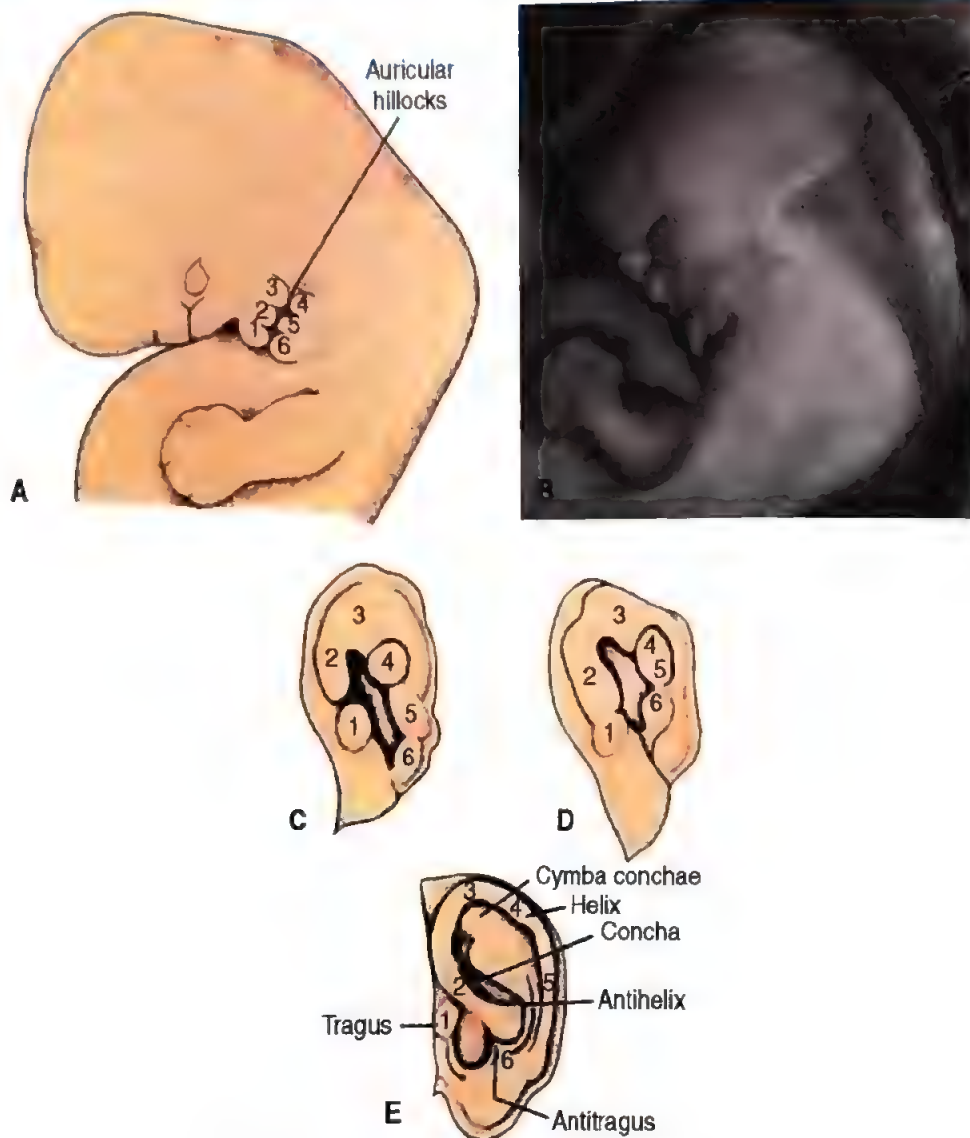
طبل گوش یا پرده صماخ

طبل گوش (eardrum) یا پرده صماخ (tympanic membrane) از (۱) آستر اپی‌تلیومی اکتودرمی انتهای مجرای شنوایی خارجی، (۲) آستر اپی‌تلیومی اندودرمی حفره صماخی و (۳) لایه حدواسط از جنس بافت همبند که لایه لیفی (fibrous stratum) را ایجاد می‌کند، تشکیل شده است (شکل ۹B-۱۹). قسمت عمده پرده صماخ به طور محکم به دسته (handle)

استخوانچه چکشی متصل شده است (شکل‌های ۸-۱۹ و ۹B-۱۹). سایر بخش‌های پرده باعث جدا شدن مجرای شنوایی خارجی از حفره صماخ می‌گردد.

لاله گوش

لاله گوش (auricle) یا گوش خارجی از تکثیر بافت مشتق شده از سلول‌های ستیغ عصبی در انتهای پشتی قوس‌های حلقی اول و دوم، در هر طرف شکاف حلقی اول تشکیل می‌یابد (شکل ۱۰-۹). تکثیر همه بافت‌ها از قوس حلقی دوم تقریباً کل گوش خارجی را می‌سازد، در حالی که اولین قوس حلقی در تشکیل تراگوس (tragus) و مجرای شنوایی خارجی شرکت می‌کند (شکل ۱۰-۱۹). در این روند، مسیرهای مولکولی تنظیم‌کننده بیان *HOXA2* دخالت دارند: بافت اولین قوس حلقی، $HOXA2^+$ و بافت‌های دومین قوس حلقی، $HOXA2^-$ است. جهش‌های ژن‌های دخیل در این مسیرها باعث ناهنجاری‌های فراوان گوش خارجی مثل دوتاشدگی‌های (duplications)، زبانه‌ها (tags) و حفرات (pits) می‌شود (به نکات بالینی رجوع کنید). چنین ناهنجاری‌هایی به علت پیچیدگی مورفولوژی گوش خارجی شایع هستند. علاوه بر آن، از آنجایی که سلول‌های ستیغ عصبی در تشکیل گوش خارجی و همچنین چندین ارگان و بافت دیگر نقش دارند، نقایص گوش خارجی همراه با نقایص ساختارهای دیگر مثل صورت، جمجمه



شکل ۱۹-۱۰. A. نمای یک رویان ۶ هفته‌ای که نمای طرفی سر و ۶ پشته لاله‌گوشی (auricular hillocks) را در اطراف انتهای پستی اولین شکاف حلقی نشان می‌دهد. B. رویان ۶ هفته‌ای انسان که مرحله تکوین گوش خارجی را همانند تصویر A نشان می‌دهد. C-E. رشد بافت‌های قوس دوم حلقی (زرد) بخش عمده گوش خارجی را می‌سازد. بافت قوس حلقی اول (قرمز)، تراگوس را ساخته و اینواژینه می‌شود تا مجرای شنوایی خارجی را به وجود آورد. شکاف حلقی اول در اثر رشد بافت قوس حلقی دوم ناپدید می‌شود توجه کنید که گوش‌های خارجی بخشی از قسمت ماندیبولار قوس حلقی اول بوده به طور افقی در طرفین گردن قرار گرفته‌اند. در این مرحله، مندیبل کوچک است. با رشد مندیبل در جهات قدامی و خلفی، گوش‌ها که بلافاصله در پشت مندیبل قرار دارند، در جایگاه اصلی خود یعنی در طرفین سر قرار می‌گیرند.

■ شنیدن

شنیدن بستگی به امواج صوتی دارد که ارتعاشاتی در پرده صماخ ایجاد می‌کنند. پرده صماخ شبیه یک طبل است که توسط عضله کشنده پرده صماخ (تنسور تیمپانی) در جای خود نگه داشته شده است. صدای خیلی بلند به طور بالقوه باعث ایجاد ارتعاشات

و قلب اتفاق می‌افتند. در ابتدا، گوش‌های خارجی در منطقه پایین گردن قرار دارند (شکل A,B ۱۹-۱۰). اما رشد بدن و شاخه مندیبل (ramus of mandible) در جهت خلفی و سری، گوش‌های خارجی را به طرفین سر در سطح چشم‌ها جابه‌جا می‌کند.

حرکت نواحی کوچکی از غشای قاعده ای می شود (شکل ۴-۱۹) و جایگاه این نواحی تا حدی توسط بلندی (amplitude/ loudness) و فرکانس (frequency/ pitch) موج رسیده تعیین می گردد. در نزدیکی پنجره بیضی، غشای قاعده ای توسط رشته های محکم و کوتاهی به نمای طرفی حلزون متصل می گردد. در امتداد طول حلزون، این رشته ها بلندتر و بیشتر انعطاف پذیر می شوند. براساس ویژگی های این رشته ها و فرکانس موج صوتی، موج به یک نقطه رسیده و در آنجا با رشته ها و حرکات غشای قاعده ای، رزونانس (تشدید) ایجاد می کند. این حرکت توسط سلول های مویی مجاور حس شده و ایمپالس های عصبی وارد رشته های عصبی بخش شنوایی عصب استاتوآکوستیک (تعادلی - شنوایی) می شوند (شکل ۴C-۱۹ و ۵C-۱۹). فرکانس های بالا در نزدیکی پنجره بیضی جایی که رشته های متصل کننده غشای قاعده ای کوتاه تر و سفت تر هستند و فرکانس های پایین تر در مکانی دورتر در حلزون در جایی که این رشته های متصل کننده بلندتر و انعطاف پذیرتر هستند، شنیده می شوند.

آسیب رسان به پرده صماخ می شود. بنابراین عضله کشنده پرده صماخ به همراه عضله رکابی (استاپدیوس)، پرده را کشیده و با محکم کردن آن مانع ایجاد آسیب می شوند. ارتعاش پرده صماخ، باعث حرکت استخوانچه های گوش میانی (چکشی، سندان و رکابی) می شود. استخوانچه ها نیز نیروی موج صوتی ایجاد شده را تقویت کرده و آن را از طریق پنجره بیضی (oval window) به حلزون منتقل می کنند (شکل ۸-۱۹). تقویت صدا به دو علت رخ می دهد: (۱) تفاوت اندازه زیاد بین پرده صماخ (55mm^2) و پنجره بیضی ($3/2\text{mm}^2$) [جایی که استخوانچه رکابی متصل می شود] منجر به انتقال و تقویت انرژی زیاد تولید شده توسط پرده صماخ در پنجره بیضی می شود؛ (۲) استخوانچه چکشی به دلیل شکل خود، مثل یک اهرم عمل کرده و باعث افزایش نیروی دریافت شده توسط استخوانچه رکابی می شود (شکل های ۸-۱۹ و ۹B-۱۹). فشار تولید شده در اثر حرکت استخوانچه رکابی در پنجره بیضی باعث ایجاد موج مایعی در مجرای حلزونی می شود که این موج با حرکت پنجره گرد (round window) به تعادل می رسد (شکل ۸-۱۹). موج مایع باعث

نکات بالینی

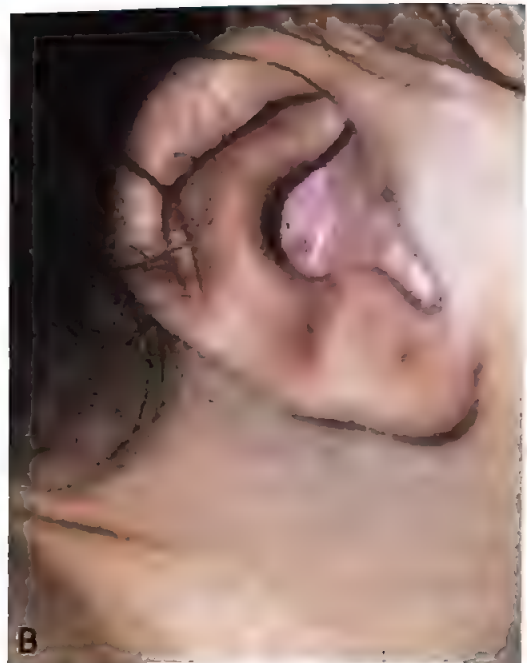
کری و ناهنجاری های گوش خارجی

کری مادرزادی ممکن است به دلیل ناهنجاری های سلول های مویی یا گانگلیون های عصب شنوایی (کری حسی - عصبی [sensorineural hearing loss]) و یا به دلیل نقایص ساختاری در کانال گوش خارجی، پرده صماخ و یا استخوانچه های گوش (کری هدایتی [conductive hearing loss]) ایجاد گردد. ۵۰ درصد از دلایل این ناهنجاری ها به علت عوامل ژنتیکی می باشد که ممکن است ژن های اتوزومال غالب یا مغلوب و یا وابسته به کروموزوم X را درگیر کند. در سندرم تریچر-کولینز، ناهنجاری های گوش خارجی و کانال گوش و استخوانچه های گوش که می توانند رخ دهند، باعث درجات مختلفی از کری هدایتی می شوند. در سندرم داون، کری می تواند به دلیل ناهنجاری های حسی - عصبی و یا هدایتی رخ دهد. اکثر موارد که به دلیل عوامل دیگری رخ می دهند به صورت کری حسی - عصبی هستند. این عوامل شامل عفونت های قبل از تولد (prenatal infections)، سیتومگالوویروس، هرپس سیمپلکس، زودرس بودن (prematurity) و دیابت مادری

می باشند. آکوتان (رتینوئیدها) باعث ایجاد هر دو نوع کری می شود.

بیشترین استخوانچه ای که در کری هدایتی درگیر می شود، استخوانچه رکابی می باشد. این مسئله به دلیل منشأ منحصر به فرد این استخوانچه است به طوری که صفحه پایی (footplate) این استخوانچه از سلول های ستیغ عصبی و مزودرم کنار محوری به وجود می آید. سلول های ستیغ عصبی، تشکیل صفحه پایی و پنجره بیضی را هدایت می کند. بدون وجود پیام های هدایت کننده از سلول های ستیغ عصبی، تکوین صفحه پایی و تکوین پنجره بیضی ضعیف و ناقص خواهد بود. تثبیت شدن رکابی (stapes fixation) [آنکیلوزیس (ankylosis)] یک ناهنجاری شایع بوده و معمولاً هر دو گوش را درگیر می کند.

نقایص گوش خارجی شایع هستند و شامل طیفی از ناهنجاری های خفیف تا شدید هستند (شکل ۱۱-۱۹). این ناهنجاری ها هم از نظر آسیب روان شناختی و احساسی فرد و هم از نظر اینکه معمولاً با ناهنجاری های دیگری همراه هستند، اهمیت دارند. این همراهی تا حدی به این دلیل



شکل ۱۹-۱۱ نقایص گوش خارجی. ۱. تقریباً عدم وجود گوش خارجی (anotia). B. گوش کوچک (microtia) با نمای غیرطبیعی. C. گوش غیرطبیعی با زواید جلو لاله گوش (ضمائم پوستی [skin tags]). به فرورفتگی‌های جزئی و پشته‌های کوچک در امتداد مندیبل دقت کنید. این‌ها بقایایی از تکوین گوش هستند و مسیر صعود گوش تا موقعیت طبیعی آن (به دلیل رشد مندیبل) را نشان می‌دهد. D. چاله جلوی لاله گوش.

کروموزومی با شیوع کمتر، ناهنجاری‌های گوش یکی از ویژگی‌های مشاهده شده می‌باشد.

زوائد و چاله‌های جلو لاله گوش (preauricular appendages and pits) (شکل D, ۱۱C-۱۹). به ترتیب برجستگی‌ها و فرورفتگی‌های کم عمق پوستی هستند که در جلوی گوش قرار دارند. چاله‌ها زمانی که در اینواژیناسیون

است که گوش‌های خارجی از سلول‌های ستیغ عصبی منشأ می‌گیرند و این نوع سلول‌ها در تکوین ساختارهای متعدد دیگری مثل صورت، جمجمه و قلب نیز شرکت دارند. بنابراین نقایص گوش خارجی سرنخی جهت بررسی دقیق نوزاد از نظر وجود ناهنجاری‌های دیگر می‌باشد. در همه سندرم‌های کروموزومی شایع و اکثر سندرم‌های

منجر به دوتائی شدن بافت‌ها می‌شود، ایجاد می‌گردند. همانند سایر نواقص گوش خارجی، اغلب هر دوی این حالات (چاله‌ها و زوائد) همراه با نقایص دیگر هستند.

بافت‌های قوس اول جهت ایجاد مجرای شنوایی خارجی، نقص اتفاق می‌افتد، به وجود می‌آید. زوائد در اثر بیان نامناسب ژن‌های تنظیم‌کننده تکرین گوش‌های خارجی که

خلاصه

گوش از ۳ بخش با منشأهای متفاوت شکل گرفته است که در کنار هم به صورت یک واحد عمل می‌کنند. گوش داخلی از وزیکل گوش که در هفته چهارم تکوین از اکتودرم سطحی جدا می‌گردد، تشکیل شده است. این وزیکل به یک بخش شکمی (که ساکول و مجاری حلزونی را می‌سازد) و یک بخش پشتی (که اوتریکل، کانال‌های نیم‌دایره و مجرای اندولنفاتیک را می‌سازد) تقسیم می‌شود (شکل‌های ۳-۱۹، ۶-۱۹ و ۸-۱۹). به ساختارهای اپی‌تلیومی که به این شکل به وجود می‌آیند، در مجموع لایبرنت غشایی گفته می‌شوند. همه ساختارهای مشتق شده از لایبرنت غشایی به جز مجرای حلزونی که ارگان کورتی را ایجاد می‌کند، در حفظ تعادل نقش دارند.

گوش میانی (حفره صماخی و لوله شنوایی) از بن‌بست حلقی اول منشأ گرفته و توسط اپی‌تلیوم آندودرمی آستر می‌شود. لوله شنوایی بین حفره صماخی و حلق بینی کشیده شده است. استخوانچه‌های گوش میانی، لرزش‌های صوتی پرده صماخ را به دریچه بیضی می‌رسانند. استخوانچه چکشی و سندانی از قوس اول و استخوانچه رکابی از قوس دوم مشتق می‌شود (شکل ۹-۱۹).

مجرای شنوایی خارجی از قوس حلقی اول به صورت یک اینواژیناسیون از اکتودرم تکوین می‌یابد و توسط پرده صماخ (طبل گوش) از حفره صماخی جدا می‌شود. پرده صماخ از (۱) آستر اپی‌تلیومی اکتودرمی، (۲) لایه حد واسط از مزانشیم و (۳) آستر اندودرمی از بن‌بست حلقی اول تشکیل شده است.

لاله گوش از شش پشته مزانشیمی (شکل ۱۰-۱۹) که در امتداد قوس‌های اول و دوم هستند، شکل می‌گیرد. نقایص لاله گوش معمولاً همراه با سایر ناهنجاری‌های مادرزادی می‌باشد.

پرسش‌ها

۱. پلاکود گوش نقش مهمی در تشکیل گوش داخلی دارد. پلاکود چیست و پلاکود گوش در کجا تشکیل می‌شود؟ کدام ساختارها گوش داخلی را تشکیل می‌دهند؟
۲. منشأ جنین‌شناسی حفره صماخ (گوش میانی)، لوله شنوایی و پرده صماخ (طبل گوش) چیست؟
۳. هر دو گوش یک نوزاد، کوچک هستند (میکروتیای دوطرفه). آیا باید به ارگان‌های دیگر جهت وجود سایر ناهنجاری‌ها دقت کرد؟ کدام گروه از سلول‌ها به عنوان منشأ جنینی در ایجاد این نقص نقش داشته‌اند؟



■ جام بینایی و وزیکل عدسی

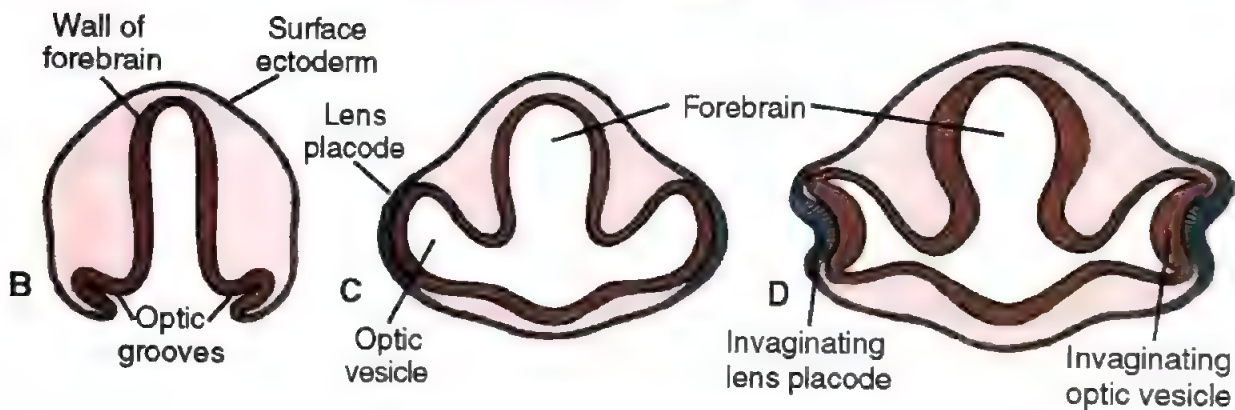
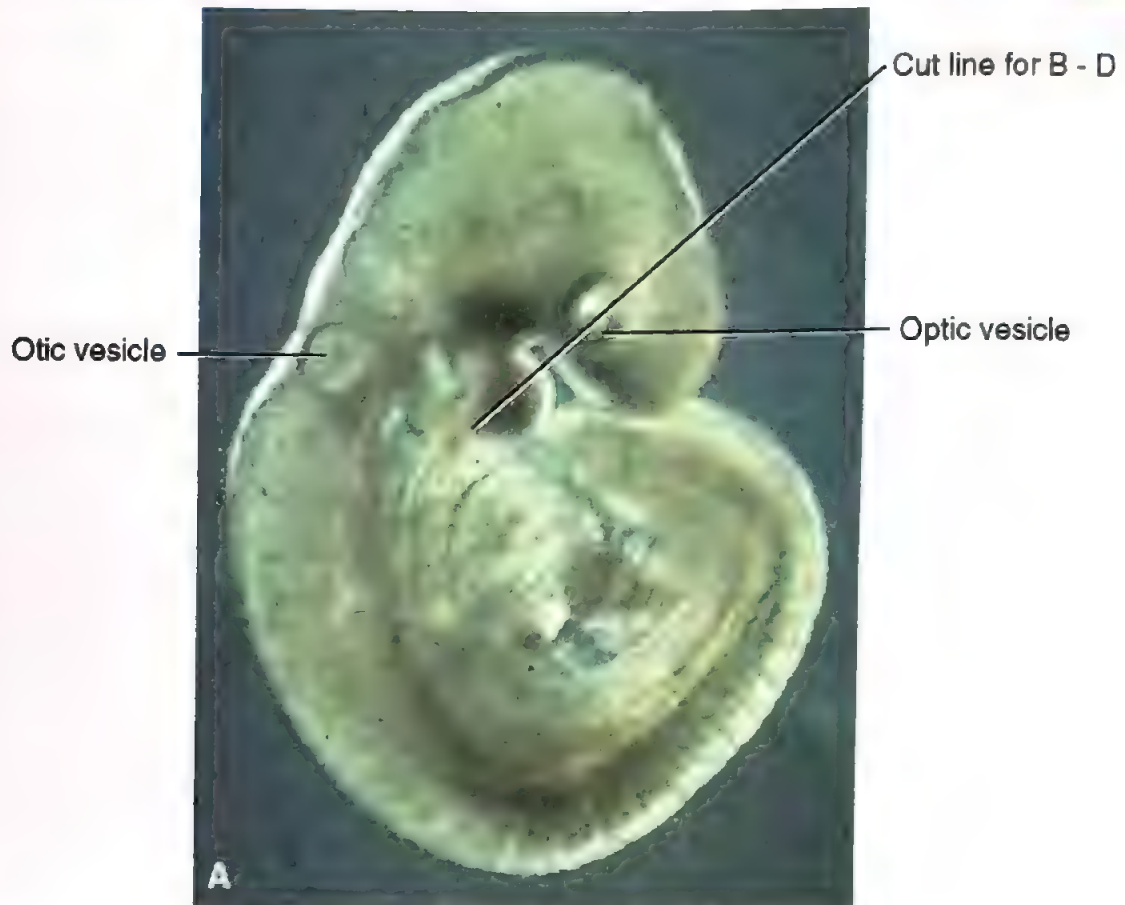
چشم در حال تکوین در یک رویان ۲۲ روزه به صورت یک جفت شیار کم عمق در هر طرف مغز قدامی ظاهر می‌گردد (شکل ۲۰-۱). با بسته شدن لوله عصبی، این ناودان‌ها به صورت بیرون‌زدگی‌هایی از مغز قدامی نمایان شده و وزیکل‌های بینایی (optic vesicles) را می‌سازند. سپس این وزیکل‌ها با اکتودرم سطحی تماس پیدا کرده و تغییراتی را که برای ایجاد عدسی ضروری است، در اکتودرم ایجاد می‌کنند (شکل ۲۰-۱). مدت کمی پس از آن، وزیکل بینایی اینواژینه شده و جام بینایی (optic cup) دو جداره را می‌سازد (شکل‌های ۲۰-۱ و ۲۰-۲A). لایه درونی و لایه بیرونی جام بینایی توسط یک لومن که فضای داخل شبکیه‌ای (intraretinal space) نام دارد، از هم جدا می‌شوند (شکل ۲۰-۲B). ولی این لومن پس از مدت زمان کوتاهی ناپدید شده و دو لایه جام بر روی یکدیگر قرار می‌گیرند (شکل‌های ۲۰-۲D,E). نه تنها بخش مرکزی جام، بلکه قسمتی از سطح تحتانی آن نیز اینواژینه شده (شکل ۲۰-۲A) و شکاف مشیمیه‌ای (choroid fissure) را می‌سازد. با شکل‌گیری این شکاف، شریان هیالوئید (hyaloid artery) وارد حفره درونی چشم می‌شود (شکل‌های ۲۰-۳ و ۲۰-۷). در طی هفته هفتم، لبه‌های شکاف مشیمیه‌ای به هم جوش خورده و دهانه جام بینایی به یک سوراخ گرد تبدیل می‌شود که در آینده مردمک (pupil) را خواهد ساخت.

در طی این اتفاقات، سلول‌های اکتودرم سطحی که در ابتدا با وزیکل بینایی در تماس بودند، طولیل شده و پلاکود عدسی (lens placode) را تشکیل می‌دهند (شکل ۲۰-۱). سپس این پلاکود اینواژینه شده و وزیکل عدسی (lens vesicle) را

می‌سازد. در طی هفته پنجم، ارتباط عدسی با اکتودرم سطحی قطع شده و در دهانه جام بینایی قرار می‌گیرد (شکل‌های ۲۰-۲C-E و ۲۰-۳).

■ شبکیه، عنیه و جسم مزگانی

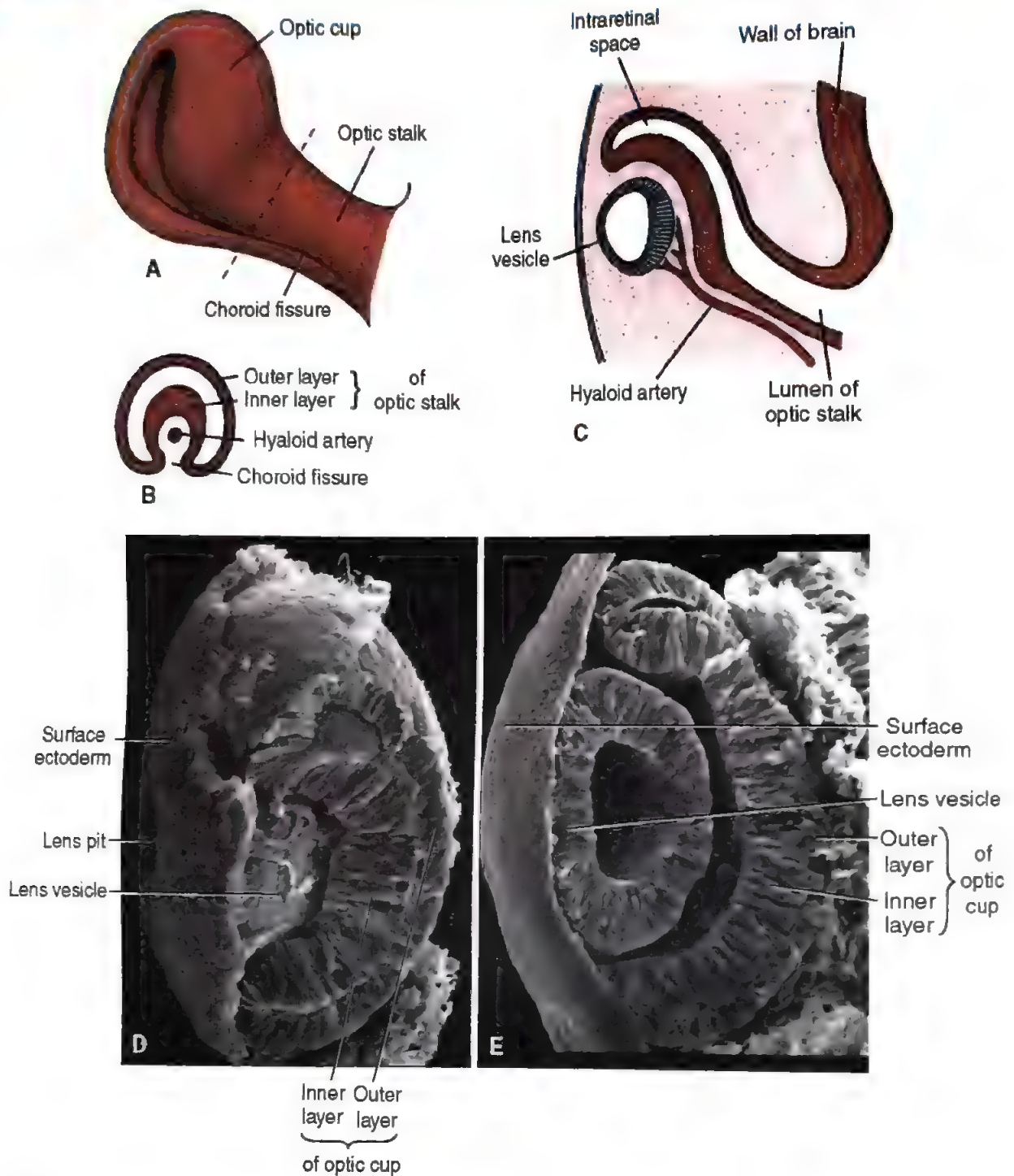
لایه بیرونی جام بینایی که با داشتن گرانول‌های رنگدانه‌ای کوچک مشخص می‌شوند، لایه رنگدانه‌دار (pigmented layer) شبکیه را به وجود می‌آورد (شکل‌های ۲۰-۲D,E و ۲۰-۶). تکوین لایه درونی (عصبی) جام بینایی پیچیده‌تر است. چهارپنجم خلفی آن که بخش بینای شبکیه (pars optica) (retinae) نامیده می‌شود، حاوی سلول‌هایی است که حاشیه فضای داخل شبکیه‌ای (شکل ۲۰-۳) را می‌سازند و به سلول‌های گیرنده نور یعنی سلول‌های استوانه‌ای (rod) و مخروطی (cone) تمایز می‌یابند (شکل ۲۰-۴). تعداد سلول‌های استوانه‌ای (۱۲۰ میلیون) بیشتر از تعداد سلول‌های مخروطی (۶-۷ میلیون) بوده و همچنین حساس‌تر از سلول‌های مخروطی نیز می‌باشند ولی مثل این سلول‌ها رنگ‌ها را تشخیص نمی‌دهند. در کنار لایه گیرنده نور، لایه پوشاننده (mantle layer) (شبیه مغز) قرار دارد که نورون‌ها و سلول‌های محافظت‌کننده و شامل لایه هسته‌ای بیرونی (outer nuclear layer)، لایه هسته‌ای درونی (inner nuclear layer) و لایه سلول‌های گانگلیونی (ganglion cell layer) را به وجود می‌آورند (شکل ۲۰-۴). در سطح، یک لایه لیفی وجود دارد که حاوی آکسون‌های سلول‌های عصبی لایه‌های عمقی‌تر می‌باشد. رشته‌های عصبی در این ناحیه به سمت ساقه بینایی (optic stalk) همگرا شده و عصب بینایی (optic



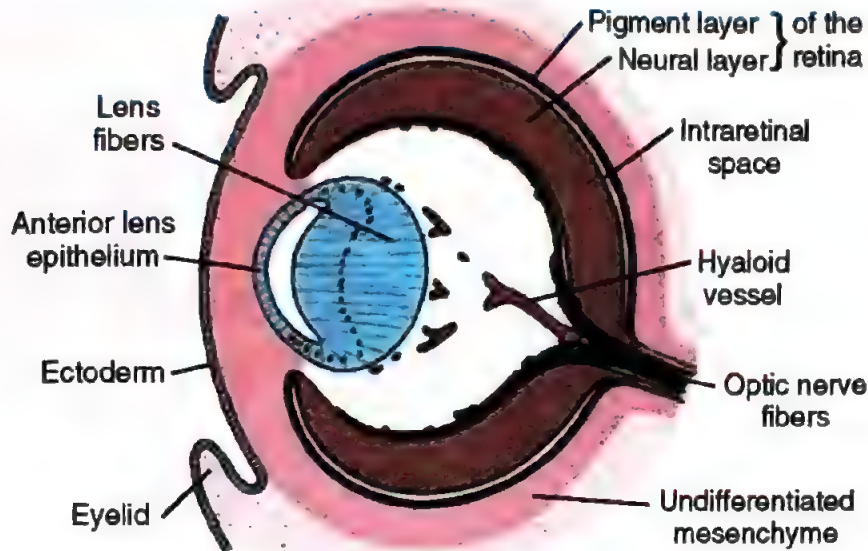
شکل ۱-۲۰-۱. یک رویان در انتهای هفته ۴ تکوین. وزیکل‌های گوش و چشمی دیده می‌شوند. B. مقطع عرضی از مغز قدامی یک رویان ۲۲ روزه (تقریباً ۱۴ سومیتی) که ناودان‌های بینایی را نشان می‌دهد. C. مقطع عرضی از مغز قدامی یک رویان ۴ هفته‌ای که وزیکل‌های بینایی را که در تماس با اکتودرم رویی هستند، نشان می‌دهد. به ضخیم‌شدگی جزئی اکتودرم (پلاکود عدسی) توجه کنید. D. مقطع عرضی از مغز قدامی یک جنین ۵ میلی‌متری که نشان‌دهنده اینواژیناسیون وزیکل بینایی و پلاکود عدسی است.

بعداً به دو بخش تقسیم می‌شود: (۱) بخش عنبیه‌ای شبکیه (pars iridica retinae) که لایه درونی عنبیه را می‌سازد و (۲) بخش مژگانی شبکیه (pars ciliaris retinae) که در تشکیل جسم مژگانی (ciliary body) شرکت می‌کند (شکل‌های ۵-۲۰ و ۶-۲۰).

nerve را می‌سازند (شکل ۳-۲۰). بدین ترتیب، ایمپالس‌های نور قبل از رسیدن به سلول‌های استوانه‌ای و مخروطی، از اکثر لایه‌های شبکیه عبور می‌کند. یک پنجم قدامی لایه درونی، بخش کور شبکیه (pars ceca retinae) است و فقط یک لایه سلول دارد. این بخش



شکل ۲۰-۱. نمای شکمی - طرفی از جام و ساقه بینایی در یک رویان ۶ هفته‌ای. شکاف کوروئید در سطح تحتانی ساقه بینایی به تدریج نازک می‌گردد. B. مقطع عرضی از ساقه بینایی مشابه شکل A که شریان هیالوئید و شکاف مشیمیه‌ای را نشان می‌دهد. C. برشی از وزیکل عدسی، جام بینایی و ساقه بینایی در محل شکاف مشیمیه‌ای. D. تصویر میکروسکوپ الکترونی نگاره (SEM) از چشم در هفته ششم تکوین. وزیکل عدسی هنوز به طور کامل از اکتودرم سطحی جدا نشده است. دو لایه جام بینایی شکل گرفته‌اند. E. تصویر میکروسکوپ الکترونی نگاره (SEM) از چشم در هفته ۶/۵ تکوین. عدسی کاملاً از اکتودرم سطحی جدا شده و به زودی شکل‌گیری رشته‌های عدسی آغاز می‌گردد.



شکل ۳-۲۰. مقطعی از چشم یک رویان ۷ هفته‌ای. بافت مزانشیم به طور کامل پیش‌ساز چشم را احاطه کرده است. رشته‌های شبکه عصبی به سمت عصب بینایی همگرا می‌شوند.

رشته‌های عدسی اولیه (primary lens fibers) به دیواره قدامی وزیکل عدسی می‌رسند. رشد عدسی در این مرحله پایان نمی‌یابد، زیرا رشته‌های عدسی جدیدی (ثانویه) به طور مداوم به بخش مرکزی عدسی اضافه می‌گردند.

■ مشیمیه، صلبیه و قرنیه

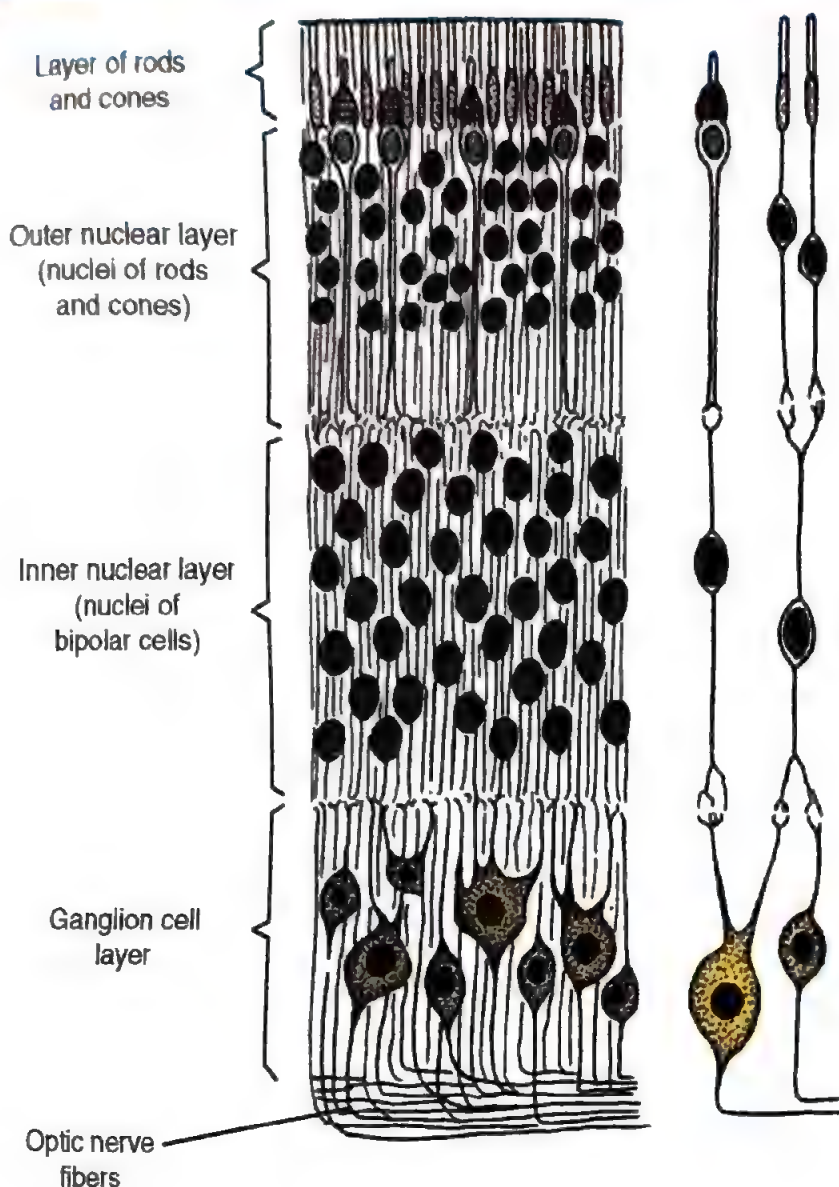
در انتهای هفته پنجم، پیش‌ساز چشم به طور کامل توسط مزانشیم سست احاطه می‌گردد (شکل ۳-۲۰). این بافت به زودی به یک لایه درونی قابل مقایسه با نرم شامه مغز و یک لایه بیرونی قابل مقایسه با سخت شامه تمایز می‌یابد. لایه درونی بعداً به یک لایه پر عروق رنگدانه‌دار تحت عنوان مشیمیه (choroid) تبدیل می‌شود. لایه بیرونی به صلبیه (sclera) تمایز یافته و با سخت شامه اطراف عصب بینایی ممتد می‌گردد (شکل ۶-۲۰).

تمایز لایه‌های مزانشیمی قرار گرفته در نمای قدامی چشم متفاوت است. اتاقک قدامی (anterior chamber) در اثر حفره‌دار شدن ایجاد می‌شود و مزانشیم به یک لایه درونی در قدام عدسی و عنبیه به نام غشای مردمکی - عنبیه‌ای (iridopupillary membrane) و یک لایه بیرونی در امتداد صلبیه به نام ماده اصلی قرنیه (substantia propria of cornea) تقسیم می‌گردد (شکل ۶-۲۰). اتاقک قدامی توسط سلول‌های مزانشیمی پهنی آستر می‌شوند. بنابراین قرنیه از (۱) یک لایه اپی‌تلیومی مشتق از اکتودرم سطحی، (۲) ماده

در همین زمان، ناحیه بین جام بینایی و اپی‌تلیوم سطحی روی آن توسط بافت مزانشیم سستی پر می‌گردد (شکل‌های ۲۰-۲۵ و ۶-۲۰). عضلات اسفنکتر (تنگ کننده) و گشادکننده مردمک در این بافت شکل می‌گیرند (شکل ۵-۲۰). این عضلات از اکتودرم زیرین جام بینایی ایجاد می‌گردند. در بالغین، عنبیه از یک لایه خارجی حاوی رنگدانه، لایه داخلی بدون رنگدانه جام بینایی و لایه‌ای از بافت همبند پر عروق حاوی عضلات مردمک، ساخته می‌شود (شکل ۵-۲۰). بخش مژگانی شبکه به آسانی به دلیل داشتن چین‌خوردگی‌های واضح، تشخیص داده می‌شود (شکل‌های ۵B-۲۰ و ۶-۲۰). این بخش از سمت خارج توسط مزانشیم که عضلات مژگانی (ciliary muscle) را می‌سازند، پوشیده می‌شود. در سمت داخل نیز به وسیله شبکه‌ای از رشته‌های الاستیک (ارتجاعی) به نام زئولا (zonula) یا رباط آویزان کننده (suspensory ligament)، به عدسی متصل شده است (شکل ۶-۲۰). انقباض عضلات مژگانی در میزان کشش رباط تغییر ایجاد کرده و تحدب عدسی را کنترل می‌کند.

■ عدسی

کمی پس از تشکیل وزیکل عدسی (شکل ۲۰-۲۵)، سلول‌های دیواره خلفی آن طویل شده و به سمت جلو کشیده می‌شوند، به طوری که رشته‌های بلندی تشکیل می‌دهند که کم‌کم لومن وزیکل را پر می‌کنند (شکل ۳-۲۰). در انتهای هفته هفتم،



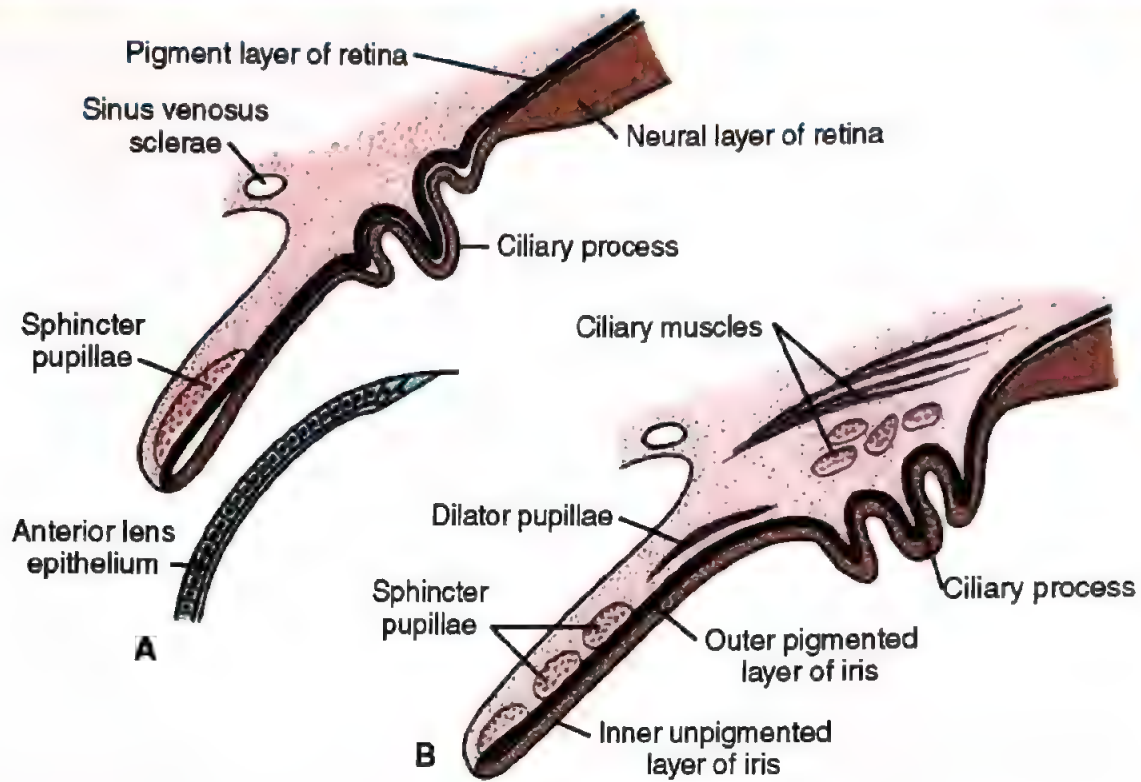
شکل ۲۰-۴. لایه‌های مختلف بخش
بینای شبکیه در یک جنین تقریباً ۲۵
هفته‌ای.

یا کانال اشلم (canal of Schlemm) موجود در زاویه
عنبیه‌ای - قرنیه‌ای (iridocorneal angle) باز جذب شده و
وارد جریان خون می‌شود. انسداد جریان مایع در کانال اشلم یکی
از علل آب سیاه (glaucoma) می‌باشد.

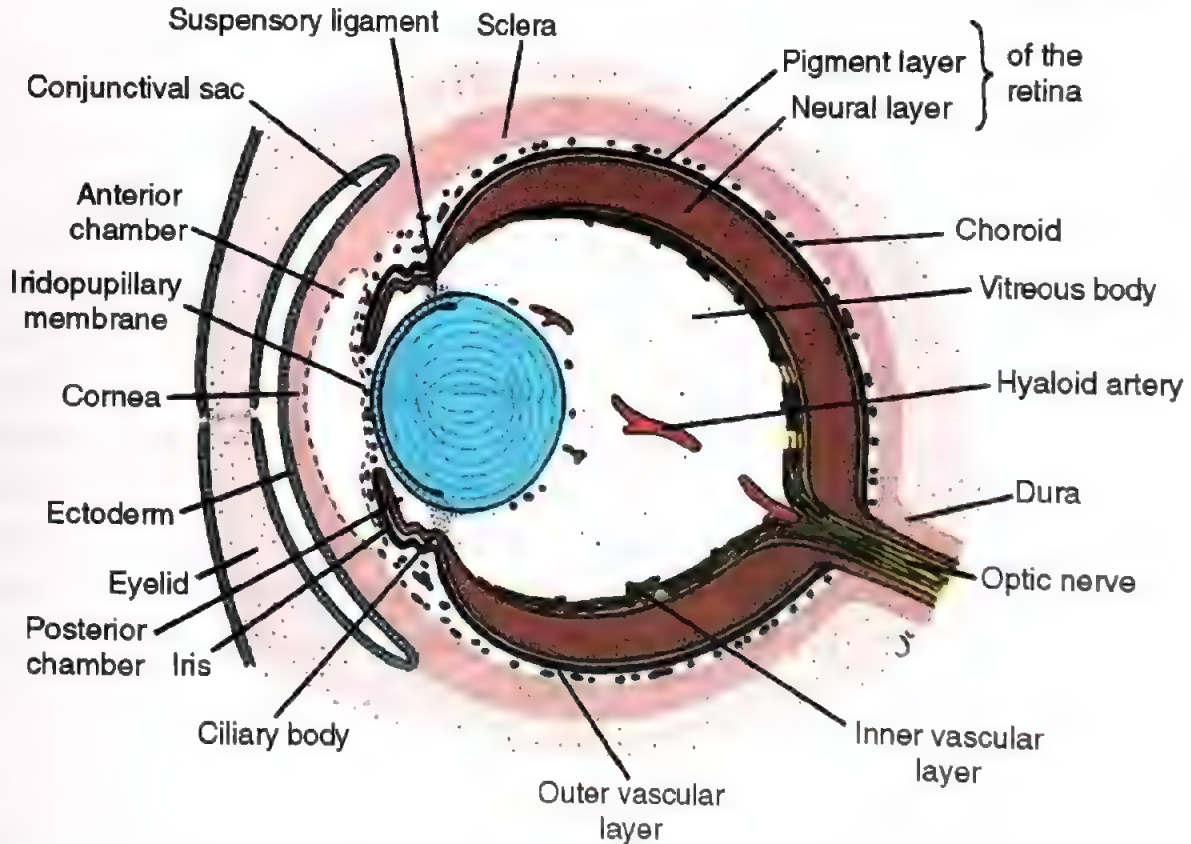
■ جسم زجاجیه

مزانشیم نه تنها از خارج پیش‌ساز چشم را احاطه می‌کند، بلکه از
راه شکاف مشیمیه‌ای وارد جام بینایی می‌گردد و در آنجا عروق
هیالوئید (که تغذیه بافت عدسی در زمان زندگی داخل رحمی را
بر عهده دارند) و لایه عروقی (در سطح درونی شبکیه) را
می‌سازد (شکل ۶-۲۰). علاوه بر این، مزانشیم یک شبکه

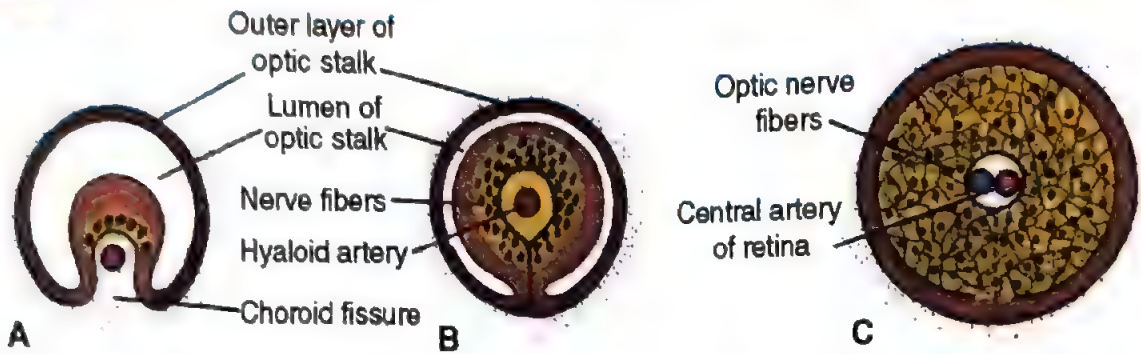
اصلی (substantia propria) یا استروما (stroma) که در
امتداد صلبیه است و (۳) یک لایه اپی‌تلیومی که اتاقک قدامی را
محدود می‌کند، تشکیل شده است. غشای مردمکی - عنبیه‌ای در
جلوی عدسی، به طور کامل از بین می‌رود. اتاقک خلفی
(posterior chamber) فضای بین عنبیه در جلو و عدسی و
اجسام مژگانی در عقب است. اتاقک‌های قدامی و خلفی از طریق
مردمک با هم در ارتباط هستند و با مایعی به نام مایع زلالیه
(aqueous humor) که توسط زواید مژگانی جسم مژگانی
تولید می‌شود، پر می‌شوند. زلالیه شفاف بوده و دارای مواد
مغذی برای قرنیه و عدسی فاقد رگ است. زلالیه از اتاقک خلفی
به اتاقک قدامی جریان می‌یابد. سپس این مایع از اتاقک قدامی
از طریق سینوس وریدی صلبیه (scleral venous sinus)



شکل ۵-۲۰. تکوین عنبیه و جسم مژگانی. حاشیه جام بینایی توسط مزانشیم پوشیده شده است. در این مزانشیم عضلات اسفنکتر و گشاد کننده مردمک از اکتودرم زیرین ایجاد می‌گردد.



شکل ۶-۲۰. مقطعی از چشم یک جنین ۱۵ هفته‌ای که اتاقک قدامی، غشای عنبیه‌ای - مردمکی، لایه‌های عروقی درونی و بیرونی، مشیمیه و صلبیه را نشان می‌دهد.



شکل ۲۰-۷. تبدیل شدن ساقه بینایی به عصب بینایی. A. هفته ششم (۹ میلی‌متر). B. هفته هفتم (۱۵ میلی‌متر). C. هفته نهم. به شریان مرکزی شبکه در عصب بینایی دقت کنید.

■ تنظیم مولکولی تکوین چشم

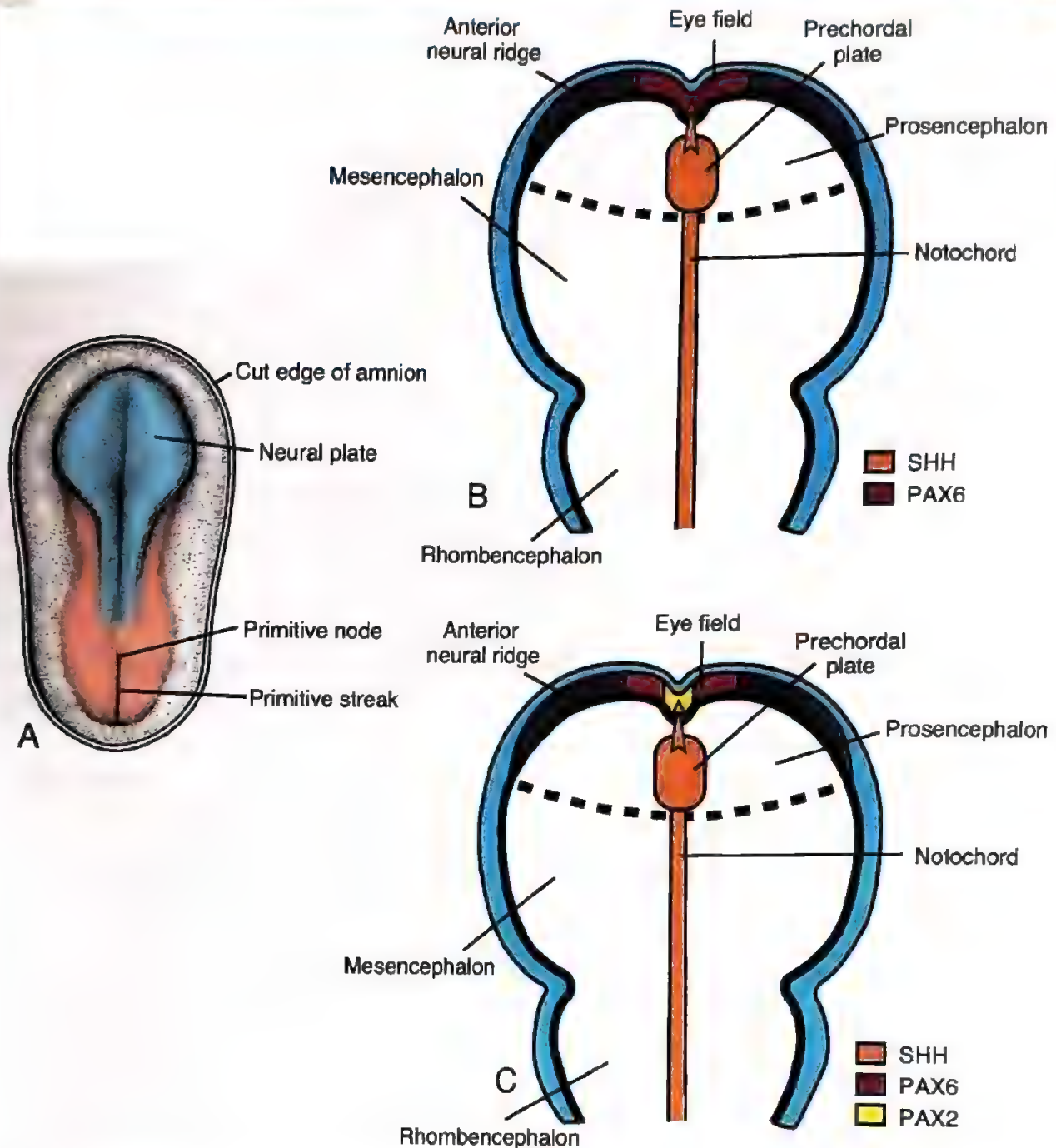
PAX6 ژن تنظیم کننده کلیدی برای تکوین چشم است. این ژن یک عضو از خانواده *PAX* (جعبه جفت [paired box]) از عوامل رونویسی است و شامل دو موتیف متصل شونده به DNA (DNA-binding motif) است که شامل یک بخش جفت (paired domain) و یک بخش هومئو جفت (paired-type homeodomain) می‌باشد. در ابتدا این عامل رونویسی در یک نوار در ستیغ عصبی قدامی (ANR) صفحه عصبی قبل از شروع نورولاسیون، بیان می‌گردد (شکل ۸A, B؛ شکل ۲۰-۳۲ تا ۱۸ را نیز ببینید). در این مرحله یک ناحیه چشمی (eye field) منفرد وجود دارد که بعداً به دو پیش‌ساز چشم تقسیم می‌شود (شکل ۸B-۲۰). پیام دو تا شدن این ناحیه چشمی، *SONIC HEDGEHOG* (*SHH*) بیان شده در صفحه پره‌کوردی است. بیان *SHH* باعث تنظیم افزایشی *PAX2* در مرکز ناحیه چشمی و تنظیم کاهش *PAX6* می‌شود (شکل ۸C-۲۰). این الگو بعدها نیز حفظ می‌گردد، به طوری که *PAX2* در ساقه بینایی و *PAX6* در جام بینایی و اکتودرم سطحی رویی که عدسی را می‌سازد، بیان می‌شود. با پیشرفت تکوین، بیان *PAX6* دیگر برای شکل‌گیری جام بینایی ضروری نیست و در مقابل این روند به وسیله پیام‌های برهم‌کنشی بین وزیکل بینایی و مزانشیم اطراف و اکتودرم سطحی رویی در ناحیه تشکیل عدسی تنظیم می‌گردد (شکل ۹-۲۰). بنابراین عوامل رشد فیبروبلاست (FGFs) از اکتودرم سطحی باعث تمایز شبکه عصبی (لایه درونی) می‌گردد، در حالی که عامل رشد تغییر دهنده بتا ($TGF-\beta$) مترشح از مزانشیم اطراف شکل‌گیری لایه شبکه‌ای رنگدانه‌دار (بیرونی) را هدایت می‌کند.

ظریف از رشته‌ها را در بین عدسی و شبکه ایجاد می‌کند. فضای بینابینی این شبکه بعداً به وسیله یک ماده ژلاتینی شفاف که **جسم زجاجیه** (vitreous body) را خواهد ساخت، پر می‌شود (شکل ۶-۲۰). عروق هیالوئید در این منطقه مسدود شده و در حین زندگی جنینی از بین می‌روند و کانال هیالوئید را بر جای می‌گذارند.

■ عصب بینایی

جام بینایی به وسیله ساقه بینایی که در سطح شکمی آن یک ناودان به نام شکاف مشیمیه‌ای (choroid fissure) وجود دارد، به مغز متصل می‌شود (شکل‌های ۲-۲۰ و ۳-۲۰). در این ناودان عروق هیالوئید وجود دارند. رشته‌های عصبی شبکه که به مغز باز می‌گردند، در بین سلول‌های دیواره درونی ساقه بینایی قرار دارند (شکل ۷-۲۰). در طی هفته هفتم، شکاف مشیمیه‌ای بسته می‌شود و یک تونل باریک در درون ساقه بینایی ایجاد می‌کند (شکل ۷B-۲۰). در نتیجه افزایش مداوم تعداد رشته‌های عصبی، دیواره درونی ساقه بینایی رشد کرده و دیواره‌های درونی و بیرونی ساقه به هم متصل می‌گردند (شکل ۷C-۲۰). سلول‌های لایه درونی یک شبکه از نورگلی‌ها می‌سازند که از رشته‌های عصب بینایی محافظت می‌کنند.

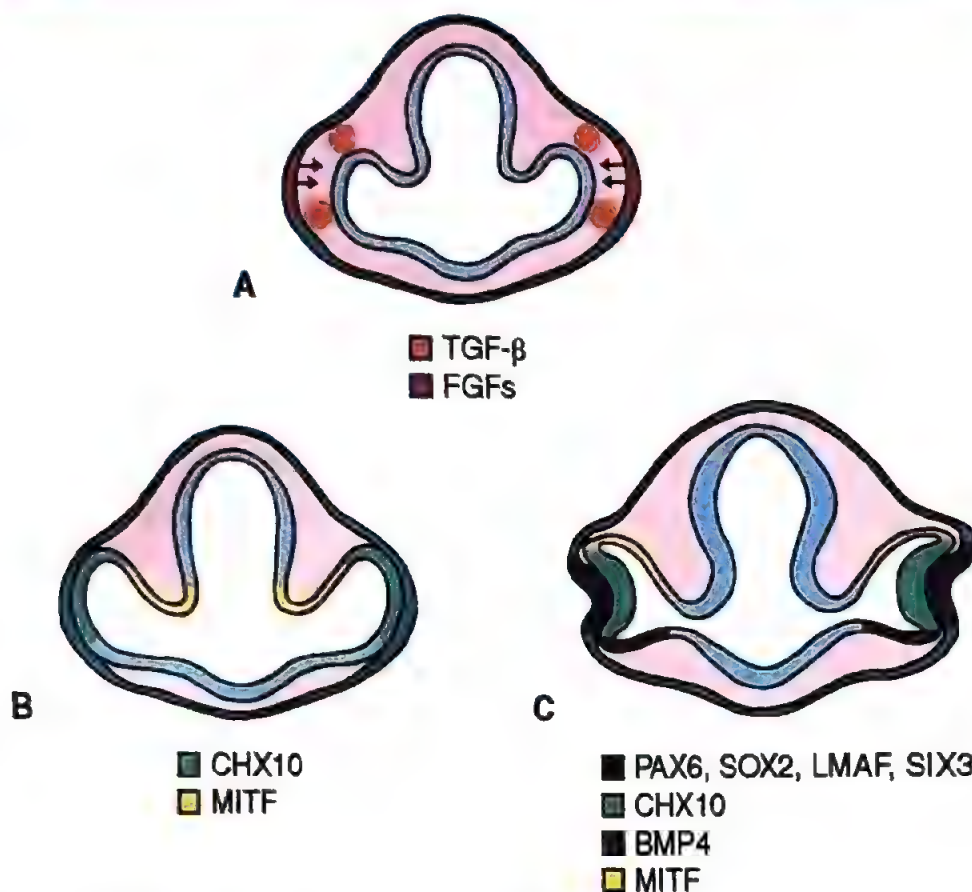
بدین ترتیب ساقه بینایی به عصب بینایی تبدیل می‌شود. مرکز این عصب حاوی بخشی از شریان هیالوئید است که بعداً تحت عنوان **شریان مرکزی شبکه** (central artery of the retina) شناخته می‌شود. در بیرون، لایه‌هایی که در امتداد مشیمیه و صلبیه (به ترتیب لایه‌های **عنکبوتیه** - نرم‌شامه و سخت‌شامه عصب) هستند، عصب بینایی را می‌پوشانند.



شکل ۸-۲۰. A. نمای پشتی از ناحیه سری صفحه عصبی (ناحیه آبی رنگ) در رویان پیش‌سومیتی ۳ هفته‌ای. B و C. دیاگرام‌هایی از ناحیه سری صفحه عصبی نشان داده شده در تصویر A که مراحل ابتدایی تکوین چشم را نشان می‌دهد. عامل رونویسی *PAX6*، ژن اصلی در تکوین چشم است و در ابتدا در نواری در مرکز ستیغ عصبی قدامی (ANR) بیان می‌شود. (B). *SHH* ترشح شده از صفحه پره‌کوردی، از بیان *PAX6* در خط وسط جلوگیری کرده و باعث تنظیم افزایشی بیان *PAX2* در ناحیه مشابه می‌شود (C). *PAX2* تمایز ساقه بینایی را تنظیم می‌کند، در حالی که *PAX6* تنظیم تمایز چشم را بر عهده دارد.

برای شکل‌گیری صحیح جام بینایی لازم است. البته بدون وجود پلاکود عدسی، اینواژیناسیون جام بینایی رخ نمی‌دهد. هر چند ژن *PAX6* هیچ مسئولیتی در فعالیت القایی وزیکل

در پایین دست محصولات این ژن‌ها، عوامل رونویسی *MITF* و *CHX10* بیان شده و به ترتیب باعث تمایز لایه رنگدانه‌دار و لایه عصبی می‌گردند (شکل ۹-۲۰). بنابراین اکتودرم عدسی



شکل ۹-۲۰. تصویر نشان‌دهنده تنظیم مولکولی برهم‌کنش‌های اپی‌تلیومی - مزانشیمی مسئول تعیین الگوی تکوین چشم. A. پس از اینکه *PAX6* ناحیه چشمی (eye field) را تعیین کرد، FGFهای مترشح از اکتودرم سطحی در ناحیه سازنده عدسی آینده (که بر روی وزیکل بینایی قرار دارد) باعث آغاز تمایز لایه عصبی شبکیه می‌گردند. در حالی که اعضای خانواده *TGF-β* که به وسیله مزانشیم اطراف ترشح می‌گردند باعث آغاز تمایز لایه رنگدانه‌دار شبکیه می‌گردند این پیام‌های خارجی باعث مشخص شدن لایه‌های درونی و بیرونی جام بینایی و همچنین تنظیم افزایشی ژن‌های پایین دست که شامل *CHX10* و *MITF* است، می‌شود. این ژن‌ها ادامه تمایز این ساختارها را تنظیم می‌کنند B و C. علاوه بر تعیین ناحیه چشم، *PAX6* تکوین عدسی را نیز تنظیم می‌کند. بنابراین *PAX6* باعث تنظیم افزایشی بیان *SOX2* در عدسی آینده می‌شود. در حالی که *BMP4* ترشح شده توسط وزیکل بیرونی باعث تنظیم افزایشی عامل رونویسی *LMAF* می‌شود. هنگامی که این ژن فعال می‌گردد، *PAX6* بیان ژن‌های *SIX3* و *PROX1* [حاوی بخش هومئو (homeodomain)] را القاء می‌کند. بیان ترکیبی *PAX6*، *SOX2*، *LMAF* و *PROX1* باعث تشکیل کریستالین می‌گردد. *SIX3* نیز با مهار ژن کریستالین، باعث تنظیم تولید این ماده می‌شود.

(*PROX1* و *SIX3*) به وسیله *PAX6* تنظیم می‌گردد. بیان ترکیبی *PAX6*، *SOX2* و *LMAF* بیان ژن‌های مسئول ایجاد کریستالین عدسی (lens crystallin) [شامل *PROX1*] را آغاز می‌کند. همچنین *SIX3* با مهار ژن کریستالین، تولید کریستالین را تنظیم می‌کند. در نهایت، *PAX6* از طریق *FOX3* عمل کرده و تزیاید سلولی در عدسی را تنظیم می‌کند.

بینایی ندارد ولی تمایز عدسی وابسته به آن است. در عوض، *PAX6* در اکتودرم سطحی، تکوین عدسی را تنظیم می‌کند (شکل ۹-۲۰). بیان این ژن باعث تنظیم افزایشی عامل رونویسی *SOX2* شده و همچنین باعث تداوم بیان *PAX6* در اکتودرم عدسی آینده می‌گردد. وزیکل بینایی نیز در عوض *BMP4* تولید می‌کند که باعث تنظیم افزایشی و حفظ بیان *SOX2* و همچنین بیان *LMAF* (عامل رونویسی دیگر) شود (شکل ۹-۲۰). پس از آن، بیان دو ژن هومئوباکس دیگر

نکات بالینی

ناهنجاری‌های چشم

کولوبوما (coloboma) وقتی رخ می‌دهد که شکاف مشیمیه‌ای بسته نمی‌شود. به طور طبیعی، این شکاف در طی هفته هفتم تکوین بسته خواهد شد (شکل ۷-۲۰). هنگامی که این اتفاق نمی‌افتد، شکاف باقی می‌ماند. چنین شکافی معمولاً فقط در عنبیه وجود دارد (**کولوبومای عنبیه‌ای**) (شکل ۸-۲۰). اما ممکن است به جسم مژگانی، شبکیه، مشیمیه و عصب بینایی نیز کشیده شود. کولوبوما یک ناهنجاری شایع چشم می‌باشد که غالباً با سایر ناهنجاری‌های چشم همراه است. ممکن است کولوبوما (شکاف) در پلک هم دیده شود. جهش در ژن *PAX2* در کولوبومای عصب بینایی دخیل است و در سایر اشکال کولوبوما نیز ممکن است دخالت داشته باشد. ناهنجاری‌های کلیوی هم در اثر جهش ژن *PAX2* اتفاق می‌افتند که بخشی از **سندرم کلیه - کولوبوما (renal coloboma syndrome)** محسوب می‌شوند (فصل ۱۶ را ببینید).

غشای مردمکی - عنبیه‌ای (iridopupillary membrane)

(شکل ۱۰B-۲۰) ممکن است به جای جذب شدن و از بین رفتن در حین تشکیل اتاقک قدامی، باقی بماند.

در **آب مروارید مادرزادی (congenital cataract)**، عدسی در حین زندگی داخل رحمی، کدر می‌شود. اگرچه این ناهنجاری معمولاً منشأ مادرزادی دارد، ولی تعدادی از کودکانی که مادران آنها در طی هفته‌های چهارم تا هفتم حاملگی دچار سرخک آلمانی (سرخجه) شده‌اند، مبتلا به آب مروارید می‌گردند. اگر ابتلا پس از هفته هفتم بارداری باشد، عدسی دیگر آسیبی نمی‌بیند اما در اثر آسیب و

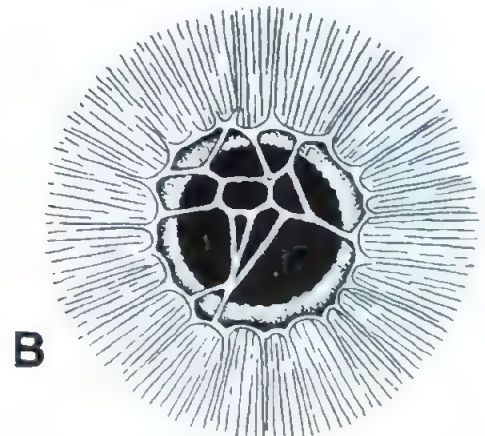
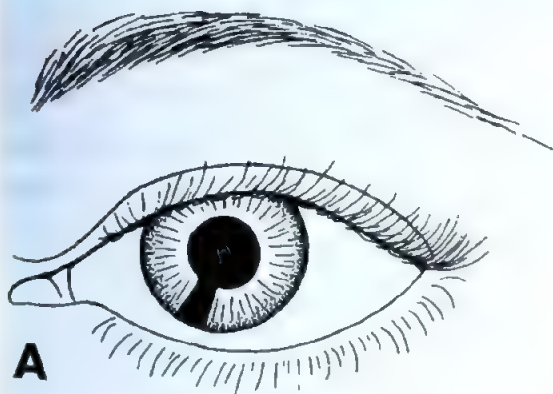
ناهنجاری در حلزون، ممکن است ناشنوایی ایجاد شود. به علت استفاده از واکسن MMR (measles: سرخک؛ mumps: اوریون؛ rubella: سرخجه)، سندرم سرخجه مادرزادی در ایالات متحده ریشه کن شده است.

شریان هیالوئید (hyaloid artery) ممکن است به شکل یک طناب یا کیست باقی بماند. در حالت عادی، بخش دیستال شریان از بین می‌رود و بخش پروگزیمال آن تحت نام **شریان مرکزی شبکیه**، باقی می‌ماند.

در **میکروفتالمی (microphthalmia)** چشم بیش از اندازه کوچک است. کره چشم ممکن است به دو سوم حجم طبیعی خود برسد. این اختلال معمولاً با سایر ناهنجاری‌های چشمی همراه است. میکروفتالمی غالباً در اثر عفونت‌های داخل رحمی نظیر *CMV* (سیتومگالوویروس) و توکسوپلاسموزیس اتفاق می‌افتد.

به نبود چشم **آنوفتالمی (anophthalmia)** گفته می‌شود. در برخی موارد، بررسی‌های بافت‌شناسی وجود برخی از بافت‌های چشمی را اثبات کرده است. این نقص معمولاً با ناهنجاری‌های شدید جمجمه‌ای همراه می‌باشد.

آفاکیای (نبود عدسی) مادرزادی (congenital aphakia) و **آنیریدیا (نبود عنبیه) (aniridia)** (شکل ۱۱-۲۰) ناهنجاری‌های نادری هستند که در اثر اختلال در القا و تکوین بافت‌های مسئول ساخت این ساختمان‌ها، ایجاد می‌شوند. جهش در *PAX6* باعث آنیریدیا (عدم وجود عنبیه) شده و همچنین ممکن است در آنوفتالمی و میکروفتالمی نقش داشته باشد.



شکل ۲۰-۱۰. A. کولوبومای عنبیه. B. باقی ماندن غشای مردمکی - عنبیه‌ای.



شکل ۲۰-۱۲. سین افتالمیا. چشم‌ها به هم جوش خورده‌اند که علت آن تقسیم نشدن ناحیه چشم‌ساز به علت تشکیل نشدن ساختارهای خط وسط است. چنین کودکانی ناهنجاری‌های سری شدیدی مثل هولوپروزنسفال می‌دارند (فصل ۱۸ را نیز ببینید).



شکل ۲۰-۱۱. بیمار مبتلا به فقدان عنبیه (آنیریدیا) که می‌تواند به علت جهش در *PAX6* ایجاد شود.

سیکلوپیا (cyclopia) [تک‌چشمی] و سین افتالمیا (synophthalmia) [جوش خوردن چشم‌ها] به طیفی از نقایص اطلاق می‌گردند که در آنها چشم‌ها به طور کامل یا ناقص به یکدیگر جوش می‌خورند (شکل ۲۰-۱۲). این نقایص در اثر نبود بافت خط وسط اتفاق می‌افتد که می‌تواند در روزهای ۱۹ تا ۲۱ بارداری و یا دیرتر، هنگامی که تکوین صورت آغاز می‌گردد، رخ دهند. این مسئله در اثر تکوین ناقص مغز قدامی و برجستگی پیشانی-بینی (فرونونازال) ایجاد می‌شود. این نقایص به طور ثابتی با نقایص مغزی مانند **هولوپروزنسفال** (که در آن نیمکره‌های مغز به طور کامل یا ناقص به هم جوش خورده و یک وزیکل تالانسفالیک واحد را تشکیل می‌دهند) همراه است. عوامل همراه با هولوپروزنسفال شامل الکل، دیابت مادری، جهش در *SHH* و ناهنجاری‌های متابولیسم کلسترول که در پیام‌رسانی *SHH* اختلال ایجاد می‌کنند، است (فصل ۱۸ را ببینید).

خلاصه

تحتانی وزیکل بینایی است، وارد چشم می‌شود (شکل ۲۰-۳). رشته‌های عصبی چشم هم برای رسیدن به مغز در این شکاف قرار می‌گیرند. قرنیه از (۱) یک لایه از اکتودرم سطحی، (۲) استروما که در امتداد صلیبه قرار می‌گیرد و (۳) یک لایه اپی‌تلیومی که محدوده اتاقک قدامی را تعیین می‌کند، ایجاد می‌شود (شکل ۲۰-۶).

PAX6 ژن اصلی در تکوین چشم است که در ناحیه چشمی منفرد در مرحله صفحه عصبی بیان می‌گردد. ناحیه چشمی در اثر *SHH*، به دو پیش‌ساز چشمی تبدیل می‌شود. *SHH* باعث تنظیم افزایشی بیان *PAX2* در ساقه بینایی و باعث تنظیم

چشم‌ها به صورت دو بیرون‌زدگی در طرفین مغز قدامی که در انتهای هفته چهارم تکوین به وزیکل بینایی تبدیل می‌شوند، شروع به تشکیل می‌کنند (شکل ۲۰-۱). وزیکل‌های بینایی با اکتودرم سطحی تماس برقرار کرده و تشکیل عدسی را القاء می‌کنند. هنگامی که وزیکل بینایی شروع به اینواژیناسیون می‌کند تا لایه رنگدانه‌دار و لایه عصبی شبکیه را شکل دهد، پلاکود عدسی نیز برای ایجاد وزیکل عدسی اینواژینه می‌شود. شریان هیالوئید (که بعدها شریان مرکزی شبکیه نام می‌گیرد) از طریق شکاف مشیمیه‌ای که یک ناودان در سطح

کاهش *PAX6* و محدود کردن بیان این ژن به جام بینایی و عدسی می‌گردد. سپس برهم‌کنش‌های اپی‌تلیومی - مزانشیمی بین اکتودرم عدسی آینده، وزیکل بینایی و مزانشیم اطراف، تمایز عدسی و جام بینایی را تنظیم می‌کنند (شکل‌های ۸-۲۰ و ۹-۲۰).

پرسش‌ها

۱. یک نوزاد مبتلا به آفاکی (فقدان عدسی) یک‌طرفه است. منشأ جنین‌شناسی این نقص چیست؟

۲. در حین شرح حال‌گیری از یک زن جوان در هفته دهم بارداری متوجه می‌شوید که احتمالاً این فرد در بین هفته‌های چهارم تا هشتم به سرخجه مبتلا شده است. چه نقایصی برای کودک او می‌توان متصور شد؟
۳. در هنگام معاینه بالینی یک نوزاد، شکاف‌هایی در قسمت تحتانی عنبیه به صورت دوطرفه دیده شد. منشأ جنین‌شناسی این نقص چیست؟ چه ساختارهای دیگری ممکن است دچار نقص باشند؟

دستگاه پوششی



پوست

(شکل ۲۱-۱B). با تکثیر بیشتر سلول‌های لایه قاعده‌ای، لایه سوم (ناحیه حدواسط) شکل می‌گیرد (شکل ۲۱-۱C). در نهایت، در انتهای ماه چهارم، اپی‌درم آرایش نهایی خود را کسب می‌کند، به طوری که چهار لایه قابل تشخیص می‌شود (شکل ۲۱-۱D):

لایه قاعده‌ای (basal layer) یا **لایه زاینده (germinative layer)** مسئول تولید سلول‌های جدید است. در این لایه بعداً برآمدگی‌ها (ridges) و فرورفتگی‌هایی (hollows) ایجاد می‌گردد که در سطح پوست انگشتان به صورت اثر انگشت (finger print) دیده می‌شوند.

لایه خاردار (spinous layer) ضخیم که از سلول‌های چندوجهی بزرگ حاوی تونوفیریل‌های ظریف تشکیل شده است.

پوست (skin) بزرگ‌ترین ارگان بدن است و منشأ دوگانه‌ای دارد: (۱) لایه سطحی یا **اپیدرم (epidermis)** که از اکتودرم سطحی ایجاد می‌شود و (۲) لایه عمقی یا **درم (dermis)** که از مزانشیم زیرین منشأ می‌گیرد.

اپیدرم

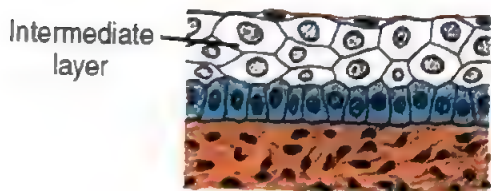
در ابتدا، رویان فقط توسط یک لایه منفرد از سلول‌های اکتودرمی پوشیده شده است (شکل ۲۱-۱A). در آغاز ماه دوم، این اپی‌تلیوم تقسیم شده و یک لایه از سلول‌های پهن تحت عنوان **پری‌درم (periderm)** یا **اپی‌تریکیوم (epitrichium)** بر روی سطح بدن رویان ایجاد می‌گردد.



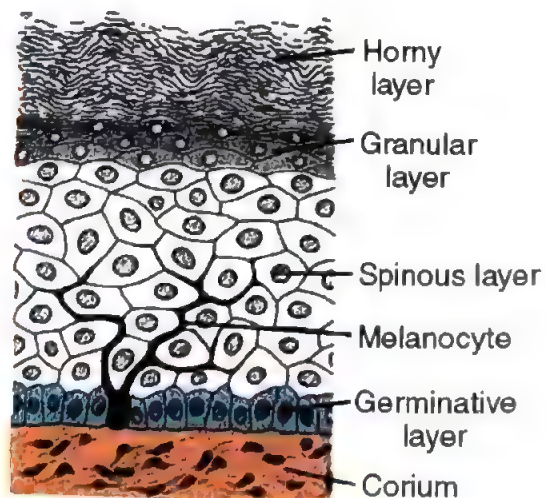
A



B



C



D

شکل ۲۱-۱. تشکیل پوست در مراحل مختلف تکوین. A. هفته پنجم. B. هفته هفتم. C. ماه چهارم. D. هنگام تولد.

نکات بالینی

ناهنجاری های رنگدانه ای

تعداد زیادی از ناهنجاری های رنگدانه ای وجود دارد که می توان آنها را به صورت بیماری های تکوین، فعالیت و بقای ملانوسیت ها دسته بندی کرد. مثال هایی از ناهنجاری های مربوط به فعالیت ملانوسیت ها شامل پیبالدیزم (piebaldism) [نبود بخشی از رنگدانه های مو] و سندرم واردنبرگ (Waardenberg syndrome) که با سفیدی دسته ای از موها و پوست مشخص می گردد، می باشند. سندرم واردنبرگ (WS) انواع مختلفی دارد، اما همه آنها در برخی ویژگی ها مشترک هستند. این ویژگی ها شامل تکه هایی از موی سفید (معمولاً در کاکل و پیشانی)، عنبیه های چند رنگی (heterochromia irides) [چشم هایی با رنگ های متفاوت] تکه هایی از پوست سفید و ناشنوایی است. این نقایص به علت مهاجرت یا تکثیر غیر طبیعی سلول های ستیغ عصبی رخ می دهند. نبود ملانوسیت های مشتق از این سلول ها در نوار عروقی (stria vascularis) در حلزون، عامل ناشنوایی در این سندرم می باشد. برخی از انواع WS در نتیجه جهش در *PAX3* (شامل WS1 و WS3) می باشند.

بیماری های عملکردی ملانوسیت شامل اشکال مختلفی از زالی (albinism) است که با کمبود یا نبود رنگدانه ای شدن در پوست، چشم و مو مشخص می گردد.

این موارد تحت عنوان انواع مختلف زالی چشمی - پوستی (oculocutaneous albinism: OCA) طبقه بندی می گردند. در اکثر موارد، ناهنجاری های تولید یا پردازش ملانین باعث ایجاد این ناهنجاری ها می گردد.

ویتیلیگو (vitiligo) در نتیجه از بین رفتن ملانوسیت ها در اثر بیماری خودایمنی ایجاد می شود. در این بیماری تکه های فاقد رنگدانه در نواحی مبتلا مثل پوست و مو روی آن و همچنین مخاط دهان دیده می شود. همچنین ویتیلیگو با سایر بیماری های خودایمنی دیگر به ویژه بیماری های تیروئید همراه است.

اثر انگشت

الگوی برآمدگی های اپیدرمی (epidermal ridges) که الگوها و نقش های خاصی در نوک انگشتان، کف دست و کف پا ایجاد می کنند، به لحاظ ژنتیکی تعیین شده است. این برآمدگی ها اساس بسیاری از مطالعات در ژنتیک پزشکی و همچنین تحقیقات جرم شناسی (انگشت نگاری [dermatoglyphics]) محسوب می شوند. گاهی اوقات از نقش های اپی درمی دست و انگشتان می توان به عنوان ابزار تشخیصی در کودکان مبتلا به ناهنجاری های کروموزومی استفاده کرد.

طریق زواید دندرتی ملانوسیت ها و روش انتقال بین سلولی به کراتینوسیت های پوست و پیاز مو حمل شده و باعث رنگدانه دار شدن پوست و مو می شوند.

درم

درم از مزانشیم مشتق می شود. این مزانشیم سه منشأ دارد: (۱) مزودرم صفحه جانبی که سلول های درم در اندام ها و دیواره بدن را تأمین می کند، (۲) مزودرم مجاور محوری که سلول های درم پشت را تأمین می کند و (۳) سلول های ستیغ عصبی که سلول های درم صورت و گردن از آن منشأ می گیرند. در طی ماه سوم و چهارم، این بافت که **کورיום (corium)** نام دارد (شکل ID-۲۱)، یک سری ساختارهای پاپیلاری نامنظم به نام

لایه دانه دار (granular layer) که از سلول های حاوی گرانول های کراتوهیالین (keratohyalin granules) کوچک تشکیل شده است.

لایه شاخی (horny layer) که سطح مقاوم و پوسته پوسته شونده اپیدرم را تشکیل می دهد و از تراکمی از سلول های مرده مملو از کراتین (keratin) ساخته شده است.

سلول های پری درم در نیمه دوم زندگی داخل رحمی ریزش کرده و در مایع آمنیوتیک دیده می شوند. در طی سه ماه اول تکوین، سلول های منشأ گرفته از سلول های ستیغ عصبی (neural crest cells) به اپیدرم هجوم می برند. این سلول ها رنگدانه ملانین (melanin pigment) را در ملانوزوم ها (melanosomes) تولید می کنند. ملانوزوم ها بعد از تجمع، از

شاخی شدن پوست

ایکتیوزیس (ichthyosis) به شاخی شدن (keratinization) بیش از حد پوست گفته می‌شود که ویژگی یک سری از ناهنجاری‌های مادرزادی که معمولاً به صورت اتوزومال مغلوب و یا وابسته به X به ارث می‌رسند، می‌باشد. در موارد شدید، اکتیوزیس باعث یک ظاهر عجیب و مضحک می‌شود که این حالت تحت عنوان جنین دلقکی (harlequin fetus) شناخته می‌شود (شکل ۲-۲۱).



شکل ۲-۲۱. اکتیوزیس در یک جنین دلقکی با ضخیم‌شدگی شدید لایه کراتینی (شاخی). این لایه ترک خورده و شیارهایی در بین پلاک‌های ضخیم ایجاد می‌گردد.

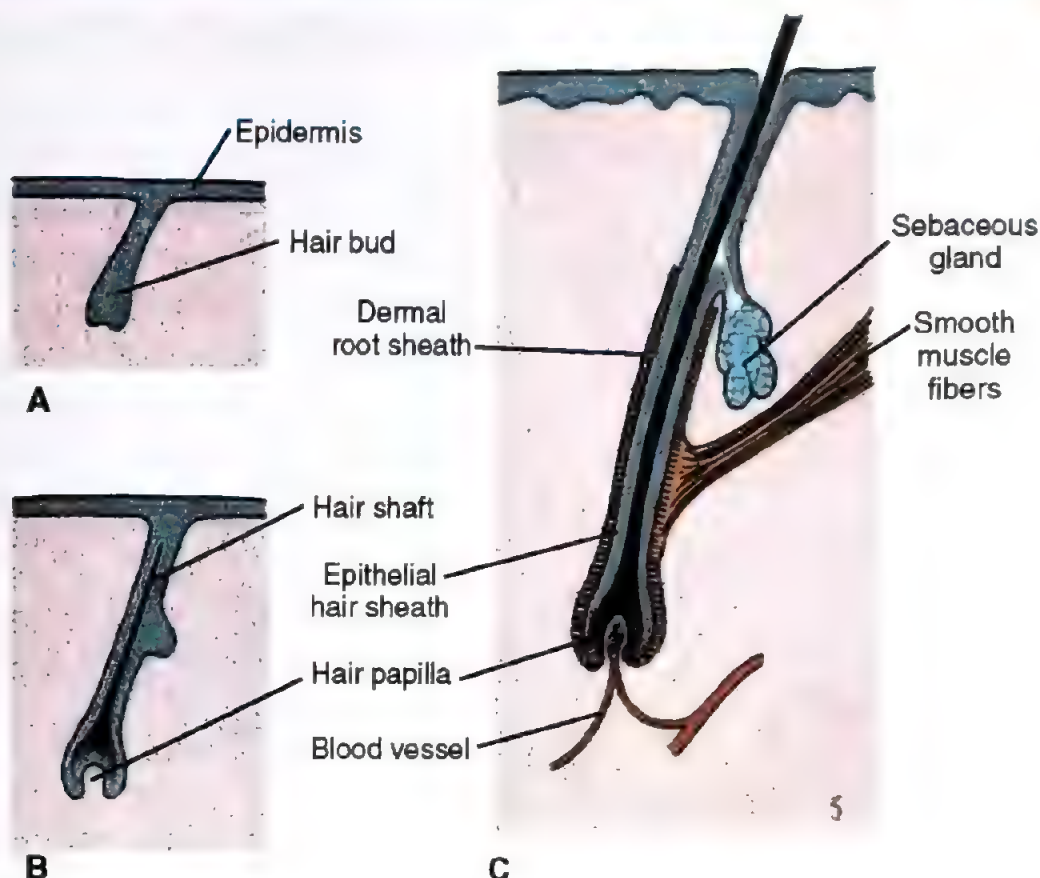
■ مو

تکونین مو به صورت یک تکثیر توپر از سلول‌های اپیدرم لایه زاینده که به درم زیرین نفوذ می‌کنند، آغاز می‌گردد (شکل ۲۱-۳A). در انتهاهای این تکثیرها، جوانه‌های مو (hair buds) اینواژینه می‌شوند. این اینواژیناسیون‌ها که پایلای مو (hair papilla) نامیده می‌شوند، به سرعت به وسیله مزودرمی که بعداً در آن عروق و پایانه‌های عصبی به وجود می‌آید، پر می‌گردد (شکل ۲۱-۳B,C). به زودی سلول‌ها در مرکز جوانه‌های مو، دوکی شکل و شاخی (کراتینیزه) شده و تنه مو (hair shaft) را ایجاد می‌کنند. در حالی که سلول‌های محیطی مکعبی شکل شده و به غلاف اپی‌تلیالی مو (epithelial hair sheath) تبدیل می‌گردند (شکل ۲۱-۳B,C).

غلاف درمی ریشه (dermal root sheath) به وسیله

پایلاهای درمی (dermal papillae) را ایجاد می‌کند که به سمت بالا و اپیدرم برجسته می‌شوند. اکثر این پایلاها حاوی یک مویرگ کوچک یا ارگان انتهایی عصبی حسی (sensory nerve end organ) هستند. لایه عمیق‌تر درم، ساب‌کورיום (subcorium) نام دارد که حاوی مقادیر زیادی از بافت چربی است.

در زمان تولد، پوست توسط یک ماده خمیری سفید رنگ به نام موم پنیری (vernix caseosa) که حاصل ترشح غدد چربی (sebaceous glands) و سلول‌های اپی‌تلیومی دژنره شده و مو است، پوشیده می‌شود. این ماده از پوست در مقابل عمل خورندگی مایع آمنیوتیک محافظت می‌کند.



شکل ۳-۲۱. تکوین مو و غدد سباسه (چربی). A. چهار ماهگی. B. شش ماهگی. C. نوزاد تازه متولد شده.

■ ناخن‌های انگشتان دست و پا

در انتهای ماه سوم، اپی‌درم در نوک انگشتان ضخیم شده و زمینه‌های ناخنی (nail fields) را می‌سازد. از این محل، این ساختارها به نمای پشتی هر انگشت مهاجرت کرده و در جهت رو به پروگزیمال رشد می‌کنند تا ریشه ناخن (nail root) را بسازند. البته تکثیر بافت احاطه کننده هر زمینه ناخنی یک فرورفتگی کم عمق برای هر ناخن می‌سازد. از ریشه ناخن، اپی‌درم به ناخن انگشتان دست و پا تمایز می‌یابد. این ناخن‌ها تا ماه نهم تکوین به نوک انگشتان نمی‌رسند.

■ غدد عرق

دو نوع غده عرق (sweat gland) وجود دارد: اکرین (eccrine) و آپوکرین (apocrine). غدد عرق اکرین در پوست همه مناطق بدن وجود دارد و به صورت جوانه‌هایی از لایه زایای اپی‌درم ظاهر می‌شود. این جوانه‌ها به درون درم رشد

مزانسیم اطراف شکل می‌گیرد. عضلات صاف کوچکی که از مزانسیم منشأ می‌گیرند، معمولاً به غلاف درمی ریشه اتصال داشته و عضلات راست کننده مو (arrector pili muscle) نامیده می‌شود. تکثر پیوسته سلول‌های اپی‌تلیومی در قاعده تنه مو، باعث رشد مو به سمت بالا می‌گردد و در انتهای ماه سوم اولین موها در سطح ناحیه ابرو و لب بالا ظاهر می‌شوند. اولین مویی که رویش می‌کند، موی لانوگو (lanugo hair) نام دارد و در هنگام تولد می‌ریزد. بعداً موهای ضخیم‌تری از فولیکول‌های جدید جای آنها را می‌گیرند.

دیواره اپی‌تلیومی فولیکول مو معمولاً یک جوانه کوچک ایجاد می‌کند که به مزودرم اطراف نفوذ می‌کند (شکل ۳-۲۱). سلول‌های این جوانه غدد چربی (sebaceous glands) را می‌سازند. سلول‌های ناحیه مرکزی این غدد، دژنره شده و ماده چربمانندی تحت عنوان سبوم (sebum) را می‌سازند که به درون فولیکول مو ترشح شده و از این طریق به سطح پوست راه می‌یابد.



ناهنجاری در توزیع موها

هیپر تریکوزیس (hypertrichosis) [داشتن موی بیش از حد] به دلیل افزایش غیرمعمول فولیکول‌های مو رخ می‌دهد. این حالت ممکن است در یک ناحیه خاص از بدن به ویژه در بخش تحتانی کمر که اسپینا بیفیدای نهفته را می‌پوشاند، دیده شود و یا احتمال دارد کل بدن توسط مو پوشیده شود (شکل ۴-۲۱).

نداشتن مادرزادی مو یا آتریکیا (atrichia) معمولاً با سایر ناهنجاری‌های مشتقات اکتودرمی مثل دندان‌ها و ناخن‌ها همراه است.

شکل ۴-۲۱. کودک مبتلا به هیپر تریکوزیس.

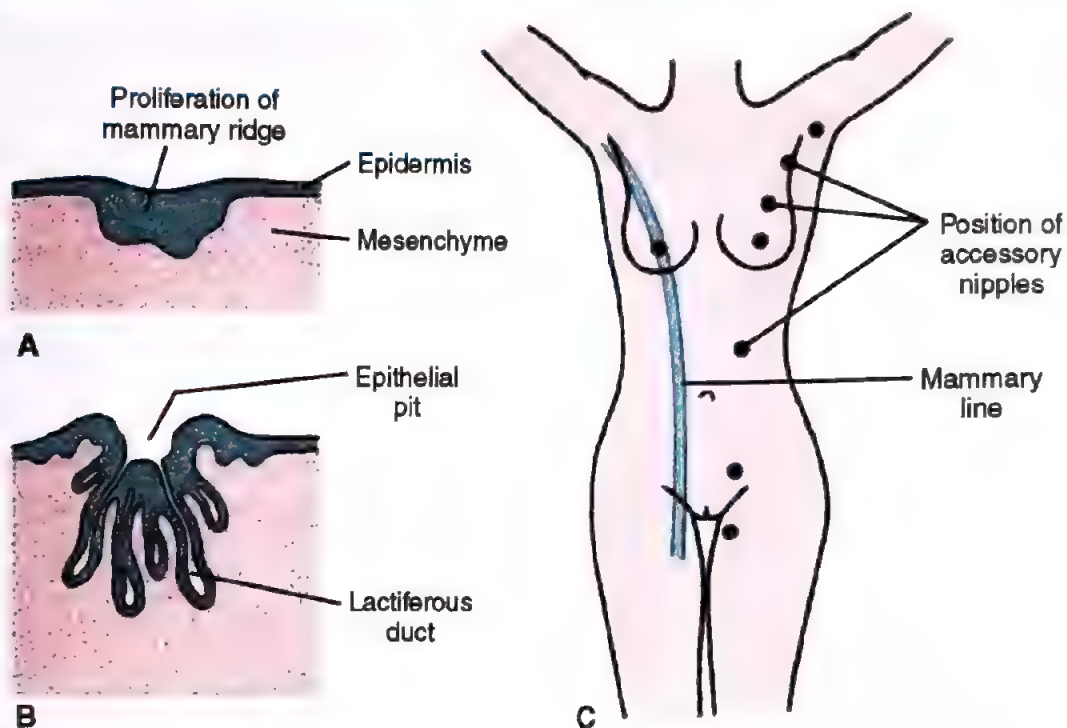
و وارد ترشحات می‌گردند.

■ غدد پستانی

غدد پستانی (mammary glands) غدد عرق تغییر یافته هستند. اولین علامت در ایجاد غدد پستانی به صورت ضخیم‌شدگی نواری شکل دوطرفه در اپیدرم که خط‌های پستانی (mammary lines) یا ستیغ‌های پستانی (mammary ridges) نام دارند، پدیدار می‌شود. در رویان هفت هفته‌ای، این خط‌ها در هر طرف بدن از قاعده اندام فوقانی تا قاعده اندام تحتانی امتداد دارند (شکل ۵C-۲۱). اگرچه بخش زیادی از خط پستانی مدت کوتاهی پس از تشکیل ناپدید می‌گردد، ولی یک بخش کوچک در ناحیه قفسه سینه باقی مانده و به مزدوم زیرین نفوذ می‌کند (شکل ۵A-۲۱ را ببینید). در این ناحیه این بخش ۱۶ تا ۲۴ شاخک ایجاد می‌کند که هر کدام

می‌کنند و کلاف و پیچ‌خوردگی انتهایی آنها، بخش ترشحاتی غدد را می‌سازد. سلول‌های عضلات صاف، همراه این غدد نیز از جوانه‌های اپیدرمی تکوین می‌یابند. عملکرد این غدد از طریق مکانیسم‌های **مروکراین (merocrine mechanisms)** یا **اگزوسیتوز (exocytosis)** است. این غدد در کنترل دمای بدن نقش دارند.

غدد عرق آپوکرین در همه جای مناطق مودار بدن مثل صورت، زیر بغل (آگزिला) و ناحیه پویس تکوین می‌یابند. تکوین این غدد در طی بلوغ آغاز می‌شود و منشأ آنها جوانه‌هایی اپیدرمی مشابهی است که فولیکول‌های مو را نیز می‌سازند. لذا این غدد عرق به جای پوست به فولیکول‌های مو باز می‌شوند. عرق تولید شده توسط این غدد حاوی چربی، پروتئین و فرومون (pheromone) می‌باشد و بوی آن به علت باکتری‌های تجزیه کننده این محصولات است. این غدد به این دلیل جز غدد آپوکرین هستند که بخشی از سلول‌های ترشحاتی آنها ریزش کرده



شکل ۵-۲۱. A و B. مقاطع غدد پستانی در حال تکوین به ترتیب در ماه‌های سوم و هشتم. C. محل قرارگیری نیپل‌های (نوک‌های پستان) فرعی (خط آبی: خط پستانی).

تکثیر مزانشیم زیرین به نوک پستان (nipple) تبدیل می‌گردد. در هنگام تولد، مجاری شیرساز هیچ آلئوولی ندارند و لذا فاقد ساختار ترشچی هستند. اما در هنگام بلوغ، افزایش غلظت استروژن و پروژسترون باعث تحریک شاخه‌دار شدن مجاری و تشکیل آلئول‌ها و سلول‌های ترشچی می‌شوند.

از آنها جوانه‌های کوچک و توپری می‌سازند. این شاخک‌ها پس از توخالی شدن و کانال‌دار شدن در انتهای زندگی جنینی، مجاری شیرساز (lactiferous ducts) را می‌سازند. در ابتدا، مجاری شیرساز به یک گودی اپی‌تلیومی کوچکی باز می‌شوند (شکل ۵B-۲۱). مدت کوتاهی پس از تولد، این گودی در اثر



در آن مجاری شیرساز به گودی اپی‌تلیومی (epithelial pit) اولیه باز می‌شوند و این گودی به سمت بیرون برجسته نشده است.



شکل ۶-۲۱. کودک مبتلا به پلی‌تلیای (نیپل‌های متعدد) دوطرفه.

ناهنجاری‌های غدد پستانی

پلی‌تلیا (polythelia) وضعیتی است که در آن نوک پستان‌های (نیپل‌های) اضافی به علت باقی ماندن قسمت‌هایی از خط پستانی تشکیل شده‌اند (شکل ۵C-۲۱). نوک پستان (نیپل) اضافی در هر نقطه‌ای از خط پستانی اولیه می‌تواند شکل بگیرد (شکل ۶-۲۱) ولی معمولاً در ناحیه آگزیلاری (زیر بغلی) دیده می‌شوند.

پلی‌ماستیا (polymastia) (پستان‌های متعدد) زمانی اتفاق می‌افتد که بقایای خط پستانی به یک پستان کامل تمایز یابد.

نوک پستان برگشته (inverted nipple) حالتی است که

خلاصه

نازکی به نام موهای لانوگو پوشیده شده است. این موها در هنگام تولد می‌ریزند. غدد سباسه (چربی)، غدد عرق و غدد پستانی همگی حاصل تکثیر اپیدرم هستند. نیپل‌های متعدد (پلی‌تلیا) و پستان‌های متعدد (پلی‌ماستیا) ناهنجاری‌های نسبتاً شایعی هستند (شکل‌های ۵-۲۱ و ۶-۲۱).

پوشش‌ها

۱. زنی با نیپل‌های فرعی دوطرفه در ناحیه زیر بغل (آگزिला) و شکم به پزشک مراجعه کرده است. اساس جنین‌شناسی این اختلال چیست و چرا در این نواحی ظاهر می‌شود؟

پوست و ساختارهای همراه آن مثل مو، ناخن‌ها و غدد از اکتودرم سطحی منشأ می‌گیرند. ملانوسیت‌ها که به پوست رنگ می‌دهند از سلول‌های ستیغ عصبی منشأ گرفته و به سمت اپیدرم مهاجرت می‌کنند. ساخت سلول‌های جدید در لایه زاینده رخ می‌دهد. سپس سلول‌ها به سمت سطح حرکت کرده و در لایه شاخی دچار ریزش می‌شوند (شکل ۱-۲۱). درم که لایه عمقی پوست است توسط مزودرم صفحه جانبی (اندام‌ها و جدار بدن) و توسط درماتوم‌ها که از سومیت‌های مزودرم مجاور محوری به وجود می‌آیند (پشت) و از سلول‌های ستیغ عصبی (صورت و گردن) ساخته می‌شود.

موها حاصل رشد رو به پایین و به درون درم سلول‌های اپی‌درم زیرین هستند. حدوداً در هفته ۲۰، جنین توسط موهای

۳

بخش



ضمائم





فصل ۱

۱. در حین روند القا، یک گروه از سلول‌ها یا بافت‌ها (القا کننده) باعث تغییر سرنوشت یک گروه دیگر (پاسخ دهنده) می‌شوند. سلول‌های پاسخ دهنده باید توانایی پاسخ را که با حضور عامل تواناسازی امکانپذیر می‌شود، داشته باشند. اغلب فرآیندهای القایی در زمان تکوین رویان، در اثر برهم‌کنش‌های اپی‌تلیومی - مزانشیمی که در کلیه‌ها، مشتقات روده، اندام‌ها و سایر ارگان‌ها دیده می‌شوند، صورت می‌گیرد.

۲. پیام‌رسانی توسط عوامل رشد فیبروبلاست (FGFs) که زیر مجموعه‌ای از خانواده عوامل رشد و تمایز هستند، با مکانیسم‌هایی پاراکرین صورت می‌گیرد. این پیام‌رسانی می‌تواند در سطوح مختلفی مختل گردند. برای مثال، حتی تغییرات اندک لیگاند و/یا گیرنده آن می‌تواند پیام‌رسانی را به علت میزان اختصاصی بودن بالای این دو پروتئین، تغییر دهند. چنین تغییراتی احتمالاً توسط جهش‌های ژنی ایجاد می‌شوند. به طوری که جهش‌های رخ داده در گیرنده‌های FGF (FGFRها) باعث ایجاد نقایص مجموعه‌ای می‌شوند (فصل ۱۰ را ببینید). همچنین اگر هر یک از پروتئین‌های آبشار پیام‌رسانی در پایین دست فعالیت گیرنده، دستخوش تغییر شوند، پیام‌رسانی طبیعی نیز مختل خواهد شد. به همین ترتیب، تغییرات عوامل رونویسی یا محل‌های اتصال به DNA آنها می‌تواند کمیت یا کیفیت محصولات پروتئینی را تغییر دهند. خوشبختانه، تعداد فراوان ساختارهای این دستگاه باعث بی‌اثر کردن تغییرات این مسیرها می‌شود. ساده‌ترین مثال، وجود جایگزین‌های دیگر برای یک پروتئین FGF، در برخی موارد است.

فصل ۲

۱. شایع‌ترین علت تعداد غیرطبیعی کروموزوم‌ها، عدم انفصال در طی تقسیم میوز یا میتوز است. به دلایل ناشناخته،

کروموزوم‌ها در هنگام تقسیم سلولی نمی‌توانند از یکدیگر جدا شوند. عدم انفصال در میوز ۱ یا ۲ باعث می‌شود که نیمی از گامت‌ها، نسخه‌ای از کروموزوم‌ها را نداشته باشند و نیمی دیگر از آنها دو نسخه کروموزومی داشته باشند. اگر لقاح بین یک گامت فاقد کروموزوم با یک گامت طبیعی صورت گیرند، مونوزومی و اگر لقاح بین یک گامت با دو نسخه کروموزومی و یک گامت طبیعی رخ دهد، تریزومی ایجاد می‌شود. تریزومی ۲۱ (سندرم داون) شایع‌ترین اختلال تعداد کروموزوم‌ها است که باعث ایجاد نقایص مادرزادی (ناتوانی ذهنی، صورت غیرطبیعی، ناهنجاری‌های قلبی) می‌شود. سندرم داون معمولاً حاصل عدم انفصال در گامت‌های مادر است و اغلب در کودکان زنان بالای ۳۵ سال رخ می‌دهد و نشان‌دهنده این حقیقت است که خطر عدم انفصال میوزی با افزایش سن مادر، بیشتر می‌شود. سایر تریزومی‌هایی که سبب ایجاد سندرم‌های تکوین غیرطبیعی می‌شوند، کروموزوم‌های ۸، ۹، ۱۳ و ۱۸ را درگیر می‌کنند. مونوزومی‌های درگیر کننده کروموزوم‌های اتوزومال، کشنده هستند، اما مونوزومی کروموزوم X (سندرم ترنر) مغایرتی با حیات ندارد. این وضعیت معمولاً (۸۰ درصد) حاصل عدم انفصال در حین تقسیم میوز کروموزوم‌های پدری است و با ناباروری، قامت کوتاه، گردن پره‌دار و سایر نقایص مشخص می‌شود. با تعیین کاریوتایپ سلول‌های رویانی به دست آمده توسط روش آمینوسنتز یا بیوپسی پرزهای کوریونی (بخش «تشخیص پیش از تولد» فصل ۹ را ببینید)، می‌توان اختلالات کروموزومی را پیش از تولد تشخیص داد. کروموزوم‌ها گاهی اوقات می‌شکنند و قطعات حاصل، مونوزومی‌ها یا تریزومی‌های نسبی ایجاد می‌کنند و یا به سایر کروموزوم‌ها متصل می‌شوند (جابه‌جایی). برای مثال جابه‌جایی بخشی از کروموزوم ۲۱ بر روی کروموزوم ۱۴، مسئول ایجاد تقریباً ۴ درصد از موارد سندرم داون است. همچنین کروموزوم‌ها توسط جهش‌های موجود در ژن‌های منفرد، دستخوش تغییر می‌شوند. خطر ایجاد اختلالات کروموزومی با بالا رفتن سن مادر و پدر از ۳۵ سالگی،

افزایش می‌یابد.

۳. موزائیسم هنگامی رخ می‌دهد که یک فرد دارای دو رده سلولی یا بیشتر باشد به طوری که هر دو رده از یک تخم واحد مشتق شده‌اند ولی مشخصات ژنتیکی متفاوتی دارند. رده‌های سلولی متفاوت حاصل جهش یا عدم انفصال میتوزی در هنگام تسهیم هستند. نظیر این حالت در برخی از موارد سندرم داون دیده می‌شود.

فصل ۴

می‌بندد و مانع رسیدن اسپرم به اووسیت و نیز اووسیت‌ها به حفره رحم می‌شود. روش IVF با بارور ساختن اووسیت‌ها در محیط کشت و انتقال آنها به رحم جهت لانه‌گزینی، بر این مشکل فائق آمده است.

فصل ۳

۱. هفته دوم، هفته دوتایی‌ها نامیده می‌شود. در این هفته تروفوبلاست به دو لایه سین‌سیشیوتروفوبلاست و سیتوتروفوبلاست و امبریوبلاست به دو لایه ایی‌بلاست و هایپوبلاست تمایز می‌یابند. مزودرم خارج رویانی نیز به دو لایه احشایی (اسپلانکتونیک) و پیکری (سوماتیک) تمایز می‌یابد. دو حفره آمنیوتیک و کیسه زرده هم تشکیل می‌شود.

۲. مشخص نیست که چرا محصول لقاح توسط دستگاه ایمنی مادر پس زده نمی‌شود. شواهد اخیر نشان می‌دهند که ترشح مولکول‌های سرکوب‌کننده ایمنی (مثل سیتوکین‌ها و پروتئین‌ها) و بیان آنتی‌ژن‌های غیرقابل شناسایی مجموعه سازگاری بافتی اصلی مانع پس زدن محصول لقاح می‌شود. در برخی موارد، پاسخ‌های ایمنی مادر، بر روی بارداری اثر می‌گذارند. نظیر این حالت در موارد بیماری‌های خودایمنی دیده می‌شود. لذا بیماران مبتلا به لوپوس اریتماتوی سیستمیک (systemic lupus erythematosus) با عواقب ناخوشایند تولیدمثلی و سقط‌های خودبخودی متعددی روبرو هستند. با توجه به شواهد موجود هنوز اثر آنتی‌بادی‌های مادری در نقایص تولد مشخص نشده است.

۳. در برخی موارد، بافت تروفوبلاستیک تنها بافتی است که در رحم وجود دارد و سلول‌های مشتق از رویان یا وجود ندارند و یا تعداد آنها بسیار اندک است. این وضعیت مول‌هیداتیفورم (hydatidiform mole) نامیده می‌شود که به علت منشأ تروفوبلاستیک خود، گونادوتروپین کوریونی انسانی (hCG) ترشح می‌کند و وضعیت مشابهی با مراحل ابتدایی بارداری به وجود می‌آید. اغلب مول‌ها در ابتدای بارداری سقط می‌شوند، اما مواردی از آنها که حاوی بقایای یک رویان هستند ممکن است تا سه ماهه دوم بارداری باقی بمانند. اگر بخش‌هایی از تروفوبلاست پس از سقط خودبخودی یا برداشت مول با عمل جراحی، باقی بمانند، ممکن است سلول‌های آن به تکثیر ادامه دهند و

۱. نقش جسم زرد، تولید هورمون‌های ضروری برای آماده‌سازی رحم جهت بارداری و سپس حفظ بارداری تا زمانی که جفت به طور کامل دارای عملکرد شود (تقریباً شروع ماه چهارم)، است. اولین هورمون تولید شده پروژسترون است که باعث می‌شود رحم وارد مرحله پیش‌بارداری (ترشچی) شود. سپس هم استروژن و هم پروژسترون برای حفظ بارداری ترشح می‌شوند. منشأ جسم زرد، از تکای داخلی (مشتق از سلول‌های استرومایی تخمدان) و از سلول‌های گرانولوزا (که پس از تخمک‌گذاری در تخمدان باقی می‌مانند) می‌باشد.

۲. سه مرحله لقاح عبارتند از (۱) نفوذ به تشعشعات تاجی؛ (۲) نفوذ به منطقه شفاف و (۳) ادغام شدن غشاهای سلولی اووسیت و اسپرم. هنگامی که غشاهای سلولی با هم ادغام شدند، اووسیت تحت واکنش‌های قشری و منطقه شفاف قرار می‌گیرد تا از پلی‌اسپرمی جلوگیری شود. گرانول‌های قشری مجاور غشای پلاسمایی، آنزیم‌های لیزوزومی آزاد می‌کنند که غشای سلولی و منطقه شفاف را دستخوش تغییر می‌کند تا اسپرم اضافی وارد تخم نشود.

۳. ناباروری تقریباً در ۲۰ درصد زوج‌ها رخ می‌دهد. علت اصلی ناباروری در زنان انسداد لوله‌های رحم (فالوپ) است که به دنبال تشکیل بافت جوشگاهی ناشی از بیماری التهابی مکرر لگن، رخ می‌دهد. علت اولیه ناباروری در مردان تعداد پایین اسپرم است. لقاح آزمایشگاهی (IVF) این مشکلات را هر چند که میزان موفقیت آن اندک (تقریباً ۲۰ درصد) است، رفع می‌کند.

۴. بیماری‌های التهابی لگن مثل سوزاک (gonorrhea)، علت اصلی انسداد لوله‌های رحم هستند. با اینکه بیمار ممکن است درمان شود، اما بافت جوشگاهی لوله‌های رحم را

درجات مختلفی دارد، احتمالاً ناشی از اختلالاتی در گاسترولاسیون در بخش‌های دمی است. این حالت قبلاً پسرفت دمی (caudal regression) نامیده می‌شد اما مشخص است که این ساختارها پسرفت نکرده، بلکه تشکیل نمی‌شوند. به این عارضه آرژنزی دمی و آرژنزی خاجی نیز گفته می‌شود. سیرنوملیا با درجات مختلف خمیدگی، اینورژن، چرخش به خارج و گاهی ادغام شدن اندام‌های تحتانی؛ نقایص مهره‌های کمری و خاجی؛ آرژنزی کلیه‌ها؛ مقعد سوراخ نشده و آرژنزی ساختارهای تناسلی داخلی بجز بیضه‌ها و تخمدان‌ها همراه است. علت این عارضه ناشناخته است. این حالت به طور تک‌گیر رخ می‌دهد، اما در نوزادان مادران دیابتی بیشتر دیده می‌شوند.

۴. این بیمار دچار توالی یک‌طرفه‌شدگی به سمت چپ (left-sided laterality sequence) است و باید از نظر وجود سایر نقایص ارزیابی شود. یک‌طرفه‌شدگی (جهت‌گزینی) در هنگام تشکیل شیار ابتدائی (گاسترولاسیون) رخ می‌دهد و توسط ژن‌هایی همانند *NODAL* و *PITX2* که بیان محدودی دارند، تنظیم می‌شود. همراهی وارونگی نسبی غیرقرینگی چپ - راست با سایر نقایص در مقایسه با غیرقرینگی کامل (سیتوس اینورسوس)، بسیار بیشتر است.

۵. هنگامی که شما به درخواست بیمار خود جهت تجویز داروهای SSRIs (مهارکننده‌های جذب مجدد سروتونین انتخابی) گوش می‌کنید، می‌بایست تراژدی تالیدومید را به خاطر بیاورید. به طوری که مصرف این دارو را برای زنانی که قصد بارورشدن دارند و یا به تازگی باردار شده‌اند خطرناک بوده و دارای عواقب نامساعد می‌باشد. همچنین شما باید آگاه باشید که مطالعات نشان داده‌اند که سروتونین برای پیام‌رسانی مولکولی در طی تکوین رویانی به خصوص ایجاد محور چپ - راست (سمت‌گزینی و یک‌طرفه‌شدگی) بسیار مهم است و مطالعات اپیدمیولوژیک حاکی از ارتباط بین SSRIs و نقایص مادرزادی می‌باشد. بنابراین می‌بایست به بیمار خود توصیه کنید که این داروها را مصرف نکند. در عوض باید به او برنامه تمرینی دهید که با انجام برخی فعالیت‌های اجتماعی که همانند SSRIs از برخی سطوح افسردگی جلوگیری می‌کنند، به مشکل خود غلبه کند. فقط در افسردگی‌های و اضطراب‌های شدید، احتمالاً استفاده از دارو به عنوان استراتژی جایگزین، توصیه

توموری را تشکیل دهند که مول مهاجم (invasive mole) یا کوریوکاریسینوما (choriocarcinoma) نامیده می‌شود. از آنجایی که تکوین ابتدایی تروفوبلاست‌ها تحت کنترل ژن‌های پدری است، تصور می‌شود که علت ایجاد مول‌ها، لقاح یک اووسیت بدون هسته باشد.

۴. محتمل‌ترین تشخیص بارداری نابجا (اکتوپیک) در لوله رحم است که با اولتراسوند تأیید می‌شود. لانه‌گزینی در لوله رحم حاصل انتقال ضعیف تخم و احتمالاً تشکیل بافت جوشگاهی است. همانند وضعیتی که در سندرم داون دیده می‌شود، بارداری نابجا نیز با بالا رفتن سن مادر از ۳۵ سال افزایش می‌یابد.

□ فصل ۵

۱. متأسفانه مصرف مقادیر زیاد الکل در هر مرحله‌ای از بارداری به شدت بر روی تکوین رویان اثر می‌گذارد. در این مورد، مادر رویان در هفته سوم تکوین (با فرض اینکه لقاح در وسط دوره قاعدگی رخ داده باشد) در هنگام گاسترولاسیون الکل مصرف کرده است. رویان در این مرحله بسیار مستعد آسیب‌پذیری توسط الکل است و ممکن است به سندرم جنین الکلی (ناتوانی ذهنی، صورت ناهنجار) منجر شود (فصل ۹ را ببینید). با اینکه سندرم جنین الکلی در میان کودکان زنان الکلی شایع‌تر است، اما هیچ سطح بی‌خطری در مورد غلظت الکل خون در امبریون‌نریس وجود ندارد. از آنجایی که الکل باعث ایجاد نقایص مادرزادی می‌شود و علت اصلی عقب‌ماندگی ذهنی است، لذا توصیه می‌شود زنانی که قصد بارداری دارند یا به تازگی باردار شده‌اند، از مصرف الکل به هر میزانی خودداری کنند.
۲. جنین توده‌های احتمالاً یک تراتوما‌ی خاجی - دنبالچه‌ای است. این تومورها از بقایای شیار ابتدائی و معمولاً در ناحیه خاجی ایجاد می‌شوند. عبارت تراتوما به وجود انواع مختلف بافت‌ها در تومور اشاره دارد. از آنجایی که تراتوما از شیار ابتدائی که دارای سلول‌های هر سه لایه زایا است، به وجود می‌آید، بنابراین ممکن است دارای بافت‌هایی با منشأ اکتودرم، مزودرم و یا اندودرم باشد. چنین تومورهایی در جنین‌های مؤنث سه برابر شایع‌تر از جنین‌های مذکر هستند.
۳. کودک مبتلا به نوع شدید دیس‌ژنزی دمی که سیرنوملیا (شبیه پری دریایی) نامیده می‌شود، است. سیرنوملیا که

می‌شود.

فصل ۶

۱. سلول‌هایی که در اپی‌بلاست باقی می‌مانند، لایه زایای اکتودرم را تشکیل می‌دهند. ناحیه مرکزی این لایه در امتداد محور رویانی به صفحه عصبی تمایز می‌یابد و در هفته سوم و چهارم لقاح، لبه‌های این صفحه برآمده شده و چین‌های عصبی را می‌سازند. چین‌ها پس از ادغام در خط وسط پشتی، لوله عصبی را می‌سازند. بسته‌شدن این چین‌ها در ناحیه گردنی آغاز می‌شود و از این نقطه به سمت سری و دم پیش می‌رود. تکمیل فرآیند بسته‌شدن در انتهای هفته چهارم لقاح (روز ۲۸) رخ می‌دهد. کل فرآیند تشکیل چین‌ها، برآمده‌شدن و بسته‌شدن آنها، نورولاسیون نامیده می‌شود. نقایص لوله عصبی (NTDs) هنگامی رخ می‌دهند که فرآیند بسته‌شدن در یک یا چند ناحیه با شکست مواجه شود. اگر نقص در بسته‌شدن در ناحیه سر رخ دهد، آنسفالای و اگر در ناحیه دم رخ دهد، اسپینا بیفیدا ایجاد خواهد شد. ۷۰ درصد این نقایص با مصرف ۴۰۰ میکروگرم اسید فولیک به طور روزانه، حداقل ۳ ماه قبل از لقاح و ادامه مصرف آن در حین بارداری، قابل پیشگیری هستند. از آنجایی که ۵۰ درصد بارداری‌ها بدون برنامه‌ریزی رخ می‌دهند، توصیه می‌شود که همه زنان در سنین باروری، مولتی‌ویتامین‌های حاوی ۴۰۰ میکروگرم اسید فولیک را به طور روزانه مصرف کنند.

۲. سلول‌های ستیغ عصبی، منشأ اکتودرمی دارند و از لبه‌های (ستیغ‌های) چین‌های عصبی منشأ می‌گیرند. در ناحیه سری، این سلول‌ها قبل از بسته‌شدن لوله عصبی از محل چین‌ها مهاجرت می‌کنند، در حالی که در ناحیه دم (نخاع) این سلول‌ها پس از بسته‌شدن لوله مهاجرت می‌کنند. BMPها، پروتئین‌های کلیدی هستند که لبه‌های چین‌های عصبی را با تنظیم افزایشی بیان *PAX3* تثبیت می‌کنند. سپس *PAX3* و سایر عوامل رونویسی با فعال کردن آبشار ژنتیکی سلول‌های ستیغ عصبی را اختصاصی می‌کنند. دو جزء مهم آبشار، عوامل رونویسی *FOXD3* (سلول‌های ستیغ را اختصاصی می‌کنند) و *SLUG* (مهاجرت سلول‌های ستیغ را سرعت می‌بخشند)، می‌باشد. سلول‌های ستیغ ساختارهای متعددی که شامل استخوان‌ها، بافت‌های

همبند و درم ناحیه صورت، گانگلیون‌های اعصاب مغزی، گانگلیون‌های سمپاتیک و پاراسمپاتیک، ملانوسیت‌ها و دیواره مخروطی - تنه‌ای قلب است را تشکیل می‌دهند (جدول ۱-۶ را ببینید).

۳. سومیت‌ها از بخش کنار محوری لایه زایای مزودرم تشکیل می‌شوند. سومیت‌ها ابتدا به صورت بلوک‌های قطعه‌ای مزودرمی با آرایش سست (سومیتومر) در امتداد محور رویان هستند. سپس این سلول‌ها تحت فرآیند اپی‌تلیزاسیون قرار گرفته و سومیت‌هایی را می‌سازند که از یک بخش شکمی (اسکلروتوم) و یک بخش پشتی (که دو نوع سلول درماتوم [بخش مرکزی] و میوتوم [بخش‌های داخلی و خارجی] دارد)، تشکیل شده است؛ سلول‌های نواحی میوتوم تکثیر یافته و به زیر درماتوم مهاجرت می‌کنند تا در میوتوم را بسازند. در نهایت، همه سلول‌های سومیت، خصوصیات اپی‌تلیومی خود را از دست داده و دوباره مزانشیمی می‌شوند. سلول‌های اسکلروتوم جهت تشکیل مهره‌ها و دنده‌ها مهاجرت می‌کنند. میوتوم‌ها، عضلات اسکلتی و درماتوم‌ها درم پشت را می‌سازند.

۴. عروق خونی به دو روش ساخته می‌شوند: (۱) واسکولوژنیز: در این روند سلول‌های جزایر خونی برای تشکیل لوله‌های اندوتلیومی بهم ملحق می‌شوند؛ (۲) آنژیوژنیز: در این روند عروق خونی از عروق از قبل موجود جوانه می‌زنند. عامل رشد اندوتلیال عروق (VEGF) هر دو نوع روند تکوین عروق را تحریک می‌کند. در برخی موارد، تکثیر بیش از حد مویرگ‌ها، تومورهایی را می‌سازند که هماتریوما نامیده می‌شوند. البته دخالت بیان زیاد VEGF در منشأ آنها معلوم نیست.

۵. روده سه بخش دارد: پیشین روده، میان روده و پسین روده. میان روده ارتباط خود را با کیسه زرده توسط مجرای زرده‌ای (کیسه زرده) حفظ می‌کند. این ساختار به طور کامل در مراحل بعدی تکوین بسته می‌شود. سوراخ بخش حلقی روده توسط غشای دهانی - حلقی مسدود می‌گردد. البته این غشا در هفته چهارم پاره می‌شود؛ سوراخ پسین روده نیز توسط غشای کلواک که در هفته هفتم تکوین پاره می‌شود، مسدود است.

۶. از آنجایی که جمعیت‌های سلولی مسئول تشکیل ارگان‌های بدن رویان در طی هفته‌های سوم تا هشتم به وجود آمده و پیش‌ساز ارگان‌ها تشکیل می‌شوند، بنابراین این مرحله از

نباشد، میزان بقا بالا خواهد بود.

۳. در هفته چهارم، دیواره عرضی که تاندون مرکزی دیافراگم را خواهد ساخت، در مقابل قطعات گردنی ۳ تا ۵ (C3-C5) قرار خواهند گرفت. با رشد رویان و انحنای یافتن چین سری در جهت شکمی، موقعیت دیواره عرضی (دیافراگم) به حفره قفسه سینه جابجا می‌شود. با وجود این تغییر موقعیت، عضلات دیافراگم از محل منشأ گردنی اولیه دیواره عرضی ایجاد خواهند شد. از آنجایی که سلول‌های عضلانی همواره عصب را از محل منشأ آن به هر جایی که مهاجرت کنند، می‌برند، بنابراین عصب فرنیک که عصب دیافراگم است از C3، C4 و C5 ایجاد می‌شود (C3، C4 و C5 دیافراگم را زنده نگه می‌دارند).

فصل ۸

۱. افزایش مایع آمنیوتیک هیدرآمنیوس یا پلی‌هیدرآمنیوس نامیده می‌شود. در اغلب موارد (۳۵ درصد) علت آن ناشناخته (ایدیوپاتیک) است و در بعضی موارد (۲۵ درصد) با دیابت مادری و نقایص مادرزادی که عمل بلع جنین را مختل می‌کنند (نظیر آترزی مری و آننسفالی)، همراه است.
۲. خیر. او اشتباه می‌کند. جفت به صورت سد کامل عمل نمی‌کند و بسیاری از ترکیبات به ویژه مواد محلول در چربی از جمله تولوئن و الکل، آزادانه از آن عبور می‌کنند. علاوه بر آن، در مراحل اولیه بارداری، جفت هنوز به طور کامل تشکیل نشده است و به تبع آن جنین نیز بسیار آسیب‌پذیر می‌باشد. رویان در هفته‌های اولیه در برابر موادی مثل تولوئن که باعث امبریوپاتی تولوئنی می‌شود، بسیار آسیب‌پذیر است.

فصل ۹

۱. نقایص لوله عصبی مثل اسپینا بیفیدا و آننسفالی، باعث افزایش سطح آلفا فیتوپروتئین (AFP) و نیز نقایص شکم از جمله گاستروشیزی و امفالوسل می‌شوند. سطوح AFP سرم مادر نیز بالا می‌رود. از این امر می‌توان در غربالگری استفاده کرد که با آمنیوسنتزیس تأیید می‌شود. اولتراسونوگرافی برای تأیید تشخیص به کار می‌رود.

تکونین بسیار و حساس و مهم است. در ابتدای هفته سوم، روند گاسترولاسیون سلول‌های سه لایه زایای مسئول ارگان‌زایی را ایجاد می‌کند. در اواخر هفته سوم، روند گاسترولاسیون سلول‌های سه لایه زایای مسئول ارگان‌زایی را ایجاد می‌کند. در اواخر هفته سوم، تمایز دستگاه عصبی مرکزی آغاز می‌گردد و در ۵ هفته بعدی، همه پیش‌سازهای ارگان‌های اصلی ساخته می‌شوند. در این زمان، سلول‌ها به سرعت تکثیر یافته و پیام‌های حیاتی سلول به سلول پدیدار می‌شوند. این پدیده‌ها به طور ویژه به عوامل خارجی مثل خطرات محیطی، داروها و مواد مخدر حساس هستند. لذا تماس با چنین عواملی باعث ایجاد نقایصی می‌شوند که نقایص مادرزادی یا ناهنجاری‌های مادرزادی نام دارند.

فصل ۷

۱. دو مکانیسم برای توصیف منشأ این نوع فتق دیافراگمی وجود دارد: (۱) ناحیه مروی پیشین روده ممکن است طویل نشود. طویل شدن مری برای قرارگیری معده در شکم مهم است. در صورت عدم طویل شدن، معده به سمت شکم نرفته و در قفسه سینه باقی می‌ماند. (۲) ممکن است سلول‌های عضلانی به ناحیه غشای جنبی- صفاقی چپ مهاجرت نکنند و باعث ایجاد یک ناحیه ضعیف و در نتیجه فتق معده به درون حفره جنب شود. این مکانیسم دوم شایع‌تر از مکانیسم اول است. درجه هیپوپلازی ریه‌ها که در اثر فشار احشای شکم ایجاد می‌شود، سرنوشت نوزاد را تعیین می‌کند. درمان نیازمند ترمیم جراحی این نقص است و اقداماتی برای اصلاح این ناهنجاری در دوران جنینی صورت گرفته است.
۲. این نقص گاستروشیزی است. علت گاستروشیزی ضعف دیواره بدن است که به علت نقص در بسته شدن دیواره شکمی بدن رخ می‌دهد. از آنجایی که روده توسط آمنیون پوشیده نمی‌شود، بنابراین ممکن است به علت تماس با مایع آمنیون، دچار نکروز شود. همچنین ممکن است قوس‌های روده دور یکدیگر بپیچند (ولولوس) و با قطع شدن جریان خون آنها، انفارکتوس رخ دهد. گاستروشیزی با اختلالات ژنتیکی و یا سایر ناهنجاری‌ها همراه نیست و فقط ۱۵ درصد ناهنجاری‌های دیگر همزمان با آن دیده می‌شوند. لذا اگر آسیب روده‌ای خیلی وسیع



۲. از آنجایی که سندرم داون یک ناهنجاری کروموزومی است که اغلب حاصل تریزومی ۲۱ می‌باشد (فصل ۲ را ببینید)، بنابراین می‌توان سلول‌ها و DNA جنینی لازم برای آنالیز ژنتیکی را جمع‌آوری نمود. روندهای غربالگری پیش از تولد غیرتهاجمی (NIPS) شامل جمع‌آوری سلول‌ها و/یا DNA آزادشده از سلول‌ها (cfDNA) از خون مادری است. در صورت مثبت بودن نتایج، باید روش‌های تهاجمی مثل آمنیوسنتز و نمونه‌برداری از پرزهای کوریونی (CVS) جهت تأیید نتایج انجام شوند. سلول‌های حاصل از CVS را می‌توان به سرعت آنالیز کرد ولی سلول‌های حاصل از عمل آمنیوسنتز (که معمولاً قبل از هفته ۱۴ لقاح انجام نمی‌شود)، می‌بایست به مدت ۲ هفته کشت داده شوند تا تعداد آنها به حد کافی برسد. خطر سقط جنین به دنبال CVS، یک درصد است اما در عمل آمنیوسنتز این خطر دو برابر می‌شود.

۳. آگاهی از وضعیت جنین برای کنترل بارداری، زایمان و مراقبت‌های پس از تولد، حیاتی است. اندازه، سن و وضعیت جنین برای تعیین زمان و روش انجام زایمان مهم هستند. اطلاع از وجود نقایص مادرزادی برای برنامه‌ریزی پس از تولد ضروری است. آزمون‌های تعیین وضعیت جنین با توجه شرح حال مادر و آگاهی از عوامل افزایشده خطر مثل تماس با تراتوژن‌ها، اختلالات کروموزومی در یکی از والدین، سن بالای مادر یا تولد یک نوزاد مبتلا به نقایص مادرزادی، امکانپذیر می‌شود.

۴. عوامل اثرگذار بر عملکرد یک تراتوژن عبارتند از: (۱) ژنوتیپ مادر و محصول لقاح، (۲) میزان و مدت تماس با عامل تراتوژن و (۳) مرحله‌ای از امبریونیزیس که رویان در معرض تراتوژن بوده است. اغلب ناهنجاری‌ها در دوره رویانی (دوره تراتوژنیک) یعنی هفته‌های سوم تا هشتم لقاح رخ می‌دهند. مرحله‌ای که قبل از این دوره هستند شامل دوران قبل از لانه‌گزینی و پس از هفته هشتم (دوره جنینی) می‌باشند، همچنان در برابر عوامل تراتوژن آسیب‌پذیر هستند. برای مثال مغز در تمام دوران جنینی همچنان به تراتوژن حساس باقی می‌ماند. هیچ مرحله‌ای از بارداری از خطر تراتوژن‌ها دور نیست.

۵. این خانم در مورد احتمال جهش‌زا بودن داروها، اشتباه نمی‌کند. هیپرترمی شدید نظیر آنچه که در اینجا مطرح شده است، علت نقایص لوله عصبی (اسپینا بیفیدا و آنسفال) در

این مرحله از بارداری می‌باشد. بنابراین باید خطرات تراتوژن‌بودن داروی تب‌بر که توانایی تراتوژنی اندکی دارد (مثل آسپیرین با دوز کم) با خطر هیپرترمی مقایسه شود. جالب توجه است که ناهنجاری‌ها با هیپرترمی ایجاد شده توسط سونا نیز مرتبط بوده است. هیچ اطلاعاتی در مورد هیپرترمی ناشی از ورزش و نقایص مادرزادی موجود نیست اما تحرک جسمانی شدید (دوی ماراتون) دمای بدن را به طور قابل توجهی بالا می‌برد و بهتر است در حین بارداری از آن اجتناب شود.

۶. از آنجایی که ۵۰ درصد بارداری‌ها بدون برنامه‌ریزی قبلی رخ می‌دهند، بنابراین می‌بایست همه زنان در سنین باروری روزانه ۴۰۰ میکروگرم اسید فولیک را به عنوان مکمل برای پیشگیری از ایجاد نقایص لوله عصبی مصرف کنند. اگر خانمی، فولات مصرف نکرده است و تصمیم به بارداری دارد، باید مصرف مکمل را از ۳ ماه قبل آغاز کند و در طول بارداری ادامه دهد. اسید فولیک حتی در مقادیر بالا، سمی نیست و از ۷۰ درصد موارد نقایص لوله عصبی و نیز احتمالاً از نقایص دیواره مخروطی - تنه‌ای قلب و شکاف‌های صورت جلوگیری می‌کند.

۷. نگرانی‌های این خانم بجا است. نوزادان مادران مبتلا به دیابت وابسته به انسولین با خطر بروز بالای نقایص مادرزادی مثل طیف وسیع ناهنجاری‌های شدید و خفیف روبرو هستند. قرار دادن مادر تحت کنترل شدید متابولیک با تزریقات متعدد انسولین قبل از بارداری و در طی بارداری، به طور قابل توجهی از بروز این ناهنجاری‌ها می‌کاهد و بهترین شانس را برای یک بارداری طبیعی مهیا می‌کند. این مسئله در مورد زنان مبتلا به فیل‌کتونوری (PKU) نیز صدق می‌کند. درمان دقیق این بیماران قبل از بارداری و در حین بارداری از خطر نقایص مادرزادی در فرزندان می‌کاهد. در هر دو حالت به برنامه‌ریزی قبلی برای بارداری و اجتناب از تماس‌های احتمالی تراتوژن‌ها به ویژه در ۸ هفته اول بارداری که اغلب نقایص در این زمان رخ می‌دهند، تأکید می‌شود.

فصل ۱۰

۱. درزهای مجسمه نواحی لیفی بین استخوان‌های پهن مجسمه هستند. نواحی غشایی بین استخوان‌های پهن،

عبور از مرز سومیتی طرفی، به لایه جداری مزودرم صفحه جانبی مهاجرت می‌کنند. این سلول‌ها با مزودرم صفحه جانبی، بخش مزودرم دور از محور (abaxial mesoderm domain) را می‌سازند، در حالی که مزودرم مجاور محوری دور لوله عصبی، بخش مزودرمی مجاور محوری (primaxial mesoderm domain) را به وجود می‌آورند. عضلات مشتق از بخش مجاور محوری (primaxial) شامل عضلات پشت، برخی از عضلات گردن، برخی از عضلات کمر بند شانه‌ای و عضلات بین‌دنده‌ای هستند. بخش دور از محور (abaxial) بقیه عضلات محوری و اندام‌ها را می‌سازد (جدول ۱-۱۱ را ببینید).

۲. فقدان عضله پکتورالیس مینور و فقدان نسبی یا کامل عضله پکتورالیس ماژور وجود دارد. این نقص ناهنجاری پولند (لهستان) نامیده می‌شود. این ناهنجاری غالباً با کوتاهی انگشتان میانی (براکیدی داکتیلی) و ادغام شدن انگشتان (سین داکتیلی) همراه است. فقدان عضله پکتورالیس ماژور نقص عملکردی ایجاد نمی‌کند و یا نقص حاصله اندک است، چرا که سایر عضلات این وضعیت را جبران می‌کنند. این نقص تغییر دهنده ویژگی‌های ظاهری به ویژه در جنس مؤنث نگران کننده است.

۳. الگوی تشکیل عضلات به بافت همبند ایجاد شده توسط فیبروبلاست‌ها بستگی دارد. الگودهی تشکیل عضلات سر که الگوی پیچیدم‌ای در عضلات حالت دهنده صورت وجود دارد، توسط سلول‌های ستیغ عصبی انجام می‌شود. در نواحی گردنی و پس‌سری (اکسیپیتال)، بافت همبند سومیتی الگودهی را بر عهده دارد و در جدار بدن و اندام‌ها تعیین الگوی تشکیل عضلات، بر عهده مزودرم جداری است.

۴. عصب‌دهی عضلات از سطح مهره‌ای صورت می‌گیرد که سلول‌های عضلانی از آن سطح منشأ گرفته‌اند و این ارتباط صرف نظر از محلی که سلول‌ها به آنجا مهاجرت می‌کنند، پابرجا است. لذا میوبلاست‌های تشکیل دهنده دیافراگم از قطعات مهره‌ای ۳، ۴ و ۵ به ناحیه سینه‌ای مهاجرت می‌کنند و اعصاب مربوط به خود را نیز با خود می‌برند.

ملاج نامیده می‌شوند که بزرگ‌ترین آنها ملاج قدامی (نقطه نرم) است. این درزها و ملاج‌ها امکان (۱) تغییر شکل سر در هنگام عبور از کانال زایمانی و (۲) رشد مغز را فراهم می‌کنند. رشد مجمله که پس از تولد با رشد مغز ادامه می‌یابد، در دو سال اول زندگی در بیشترین حد است. بسته شدن پیش از موعد یک یا بیش از یک درز (کرائیوسینوستوزیس) منجر به ایجاد بدشکلی‌هایی در شکل سر می‌شود. نوع اختلال به درز درگیر شده بستگی دارد. کرائیوسینوستوزیس غالباً با سایر نقایص اسکلتی همراه است و شواهد نشان می‌دهند که عوامل ژنتیکی از علل مهم ایجاد آن هستند (جدول ۱-۱۰ را ببینید). نقایص استخوان‌های دراز و انگشتان غالباً با سایر ناهنجاری‌ها مرتبط هستند و معاینه کامل همه دستگاه‌های بدن الزامی می‌باشد. مجموعه‌ای از نقایص که همزمان به دلیل یک علت شایع روی می‌دهند، سندرم نامیده می‌شوند و ناهنجاری‌های اندام به ویژه رادیوس و انگشتان، اجزای شایع این مجموعه‌ها هستند. تشخیص سندرم‌ها در تعیین خطر بروز آنها در فرزندان بعدی مهم است و لذا باید در مورد بارداری‌های بعدی با والدین مشاوره نمود.

۲. تشکیل مهره‌ها یک فرآیند پیچیده است که با رشد و ادغام بخش دمی یک اسکلوئوم با بخش سری یک اسکلوئوم مجاور، صورت می‌گیرد. تعجبی ندارد که در صورت رخ دادن خطا در این روند، درهم ادغام شدن، افزایش و کاهش تعداد مهره‌ها (توالی کلیل - فایل) دیده شود. در برخی موارد، تنها یک نیمه از مهره تشکیل می‌شود (همی‌ورتبرا) که سبب غیرقرینگی و انحناهای جانبی نخاع (اسکولیوزیس) می‌شود. ژن‌های *Hox* (هومئوباکس) که الگوی تشکیل مهره‌ها را تعیین می‌کنند، ممکن است دچار جهش شوند که منجر به تشکیل ناقص یک مهره می‌شود. همچنین ممکن است اسکولیوزیس به علت ضعیف بودن عضلات پشت ایجاد گردد.

فصل ۱۱

۱. سلول‌های عضلانی از لیه‌های شکمی - طرفی (VLL) و پشتی - داخلی (DML) سومیت‌ها به وجود می‌آیند. سلول‌های این دو منشأ با یکدیگر در تشکیل درومیوتوم‌ها شرکت می‌کنند و علاوه بر آن، برخی از سلول‌های VLL با

فصل ۱۲

۱. نقایص استخوان‌های دراز و انگشتان غالباً با سایر

چپ و راست شرکت می‌کنند. علاوه بر آن، بالشتک‌های فوقانی و تحتانی با اتصال به دیواره اولیه، دیواره‌بندی دهلیزها و با تشکیل بخش غشایی دیواره بطن بطنی، دیواره‌بندی بطن‌ها را تکمیل می‌کنند. بافت بالشتک در مخروط قلبی و تنه شریانی، دیواره مخروطی - تنه‌ای را می‌سازد. این دیواره برای جداکردن مجاری آئورتی و ریوی و ادغام شدن با بالشتک اندوکاردی تحتانی به منظور تکمیل دیواره بین‌بطنی، با حرکت ماریچی به سمت پایین پیش می‌رود. لذا، هر نوع اختلال در بافت بالشتک منجر به تعدادی از نواقص قلبی می‌شود که نقایص دیواره دهلیزی و بطنی، جابجایی عروق بزرگ و سایر ناهنجاری‌های راه خروجی از آن جمله هستند.

۴. در تکوین دستگاه عروقی سر و گردن، تعدادی از قوس‌های شریانی در اطراف حلق تشکیل می‌شوند. اکثر این قوس‌ها، دستخوش تغییر و حتی پسرفت می‌شوند به طوری که الگوی اولیه آنها تغییر می‌کند. دو مورد از چنین تغییراتی که باعث ایجاد مشکل در بلع می‌شوند، عبارتند از: (۱) قوس آئورتی دوگانه که در آن بخشی از آئورت پشتی راست (که معمولاً باید تحلیل برود) بین هفتمین شریان بین‌قطعه‌ای و پیوستگاه آن با آئورت پشتی چپ باقی می‌ماند و یک حلقه عروقی در اطراف مری تشکیل می‌دهد و (۲) قوس آئورتی راست که در آن آئورت صعودی و قوس آئورت در سمت راست تشکیل می‌شوند. اگر در چنین مواردی رباط شریانی در سمت چپ باقی بماند، از پشت مری عبور می‌کند و ممکن است باعث تنگی مری گردد.

فصل ۱۴

۱. این نوزاد به احتمال زیاد مبتلا به نوعی آترزی نایی - مروی با یا بدون فیستول نایی - مروی است. نوزاد قادر به بلع نمی‌باشد و این وضعیت به پلی‌هیدرامنیوس می‌انجامد. این نقص به علت تقسیم‌بندی غیرطبیعی نای و مری توسط دیواره نایی - مروی ایجاد می‌شود. این نقایص غالباً با سایر اختلالات از جمله ناهنجاری‌های مهره‌ای، آترزی مقعد، نقایص قلبی، ناهنجاری‌های کلیوی و نقایص اندامی (که همراهی *VACTERL* نامیده می‌شود)، همراه است.

۲. نوزادانی که قبل از ماه هفتم بارداری متولد می‌شوند، قادر به تولید مقادیر کافی سورفاکتانت به منظور کاهش کشش

ناهنجاری‌ها مرتبط هستند و معاینه کامل همه دستگاه‌های بدن الزامی است. مجموعه‌ای از نقایص که همزمان به یک علت شایع روی می‌دهند، سندرم نامیده می‌شوند و ناهنجاری‌های اندام به ویژه رادیوس و انگشتان، اجزای مهم این مجموعه‌ها هستند. تشخیص سندرم‌ها در تعیین خطر بروز آنها در فرزندان بعدی مهم است و لذا باید در مورد بارداری‌های بعدی با والدین مشاوره نمود.

فصل ۱۳

۱. نمای چهار حفره‌ای قلب در تصاویر اولتراسوند دیده می‌شود. حفره‌ها توسط دیواره دهلیزی در بالا و دیواره بطنی در پایین و بالشتک‌های اندوکاردی احاطه کننده طرفین کانال‌های دهلیزی - بطنی، از هم جدا شده‌اند. این ساختارها با یکدیگر به شکل صلیب بوده و به کمک اولتراسوند دیده می‌شوند. با این حال در این مورد، احتمالاً جنین دارای یک نقص دیواره بطنی است که شایع‌ترین ناهنجاری قلبی نقص بخش غشایی این دیواره می‌باشد. وضعیت عروق بزرگ را نیز می‌تون به دقت کنترل کرد چرا که دیواره مخروطی - تنه‌ای جدا کننده مجاری آئورتی و ریوی باید در تماس نزدیک با بخش غشایی دیواره بین‌بطنی قرار بگیرد تا این ساختار روند تکوین را به طور طبیعی طی کند.

۲. از آنجایی که سلول‌های ستیغ عصبی نقش زیادی در تکوین صورت و دیواره مخروطی - تنه‌ای دارند، احتمالاً این سلول‌ها آسیب دیده‌اند. ممکن است سلول‌های ستیغ نتوانند به این نواحی مهاجرت کنند، یا نتوانند تکثیر یابند و یا ممکن است بمیرند. اسید رتینوئیک (ویتامین A) یک ترانژن بالقوه است که سلول‌های ستیغ عصبی را از میان دیگر جمعیت‌های سلولی، مورد هدف قرار می‌دهد. از آنجایی که رتینوئیدها در درمان آکنه مؤثر هستند و آکنه نیز در زنان جوان با سنین باروری شایع است، باید در مورد تجویز این دارو، احتیاط نمود.

۳. بافت بالشتک اندوکاردی برای تکوین صحیح این ساختارها الزامی است. در کانال دهلیزی - بطنی مشترک، بالشتک‌های اندوکاردی فوقانی و تحتانی و دو بالشتک اندوکاردی طرفی، سوراخ کانال را تقسیم کرده و در تشکیل دریچه‌های میترال و سه‌لتی در کانال‌های دهلیزی - بطنی

می‌شود که ورودی پسین روده به جلو منحرف شود. هر چه کلوآک از عقب کوچکتر باشد، ورودی پسین روده بیشتر به سمت جلو جابجا می‌شود و موقعیت نقص حاصله بالاتر خواهد بود.

□ فصل ۱۶

۱. سه دستگاه تشکیل شده، پرونفروز، مزونفروز و متانفروز هستند که همگی از مزودرم بینابینی به وجود می‌آیند. این سه بخش در یک ترتیب سری - دمی به وجود می‌آیند. لذا پرونفروز بخش‌های گردنی را در انتهای هفته سوم می‌سازد، ولی به سرعت و به طور کامل ناپدید می‌شود. مزونفروز که در ابتدای هفته چهارم پدید می‌آید، از نواحی سینه‌ای به نواحی کمری فوقانی گسترش می‌یابد. این بخش فقط در ناحیه فوقانی قطعه‌قطعه است و لوله‌های دفعی را می‌سازد که به مجاری مزونفریک (ولفی) متصل می‌شوند. این کلیه نیز ناپدید می‌شود اما ممکن است برای مدت کوتاهی فعالیت کند. این وضعیت اهمیت بیشتری دارد چرا که لوله‌ها و مجاری جمع‌کننده، مجاری تناسلی را در جنس مذکر می‌سازند. لوله‌های جمع‌کننده در نزدیکی بیضه‌ها، مجاری و ابران را می‌سازند، در حالی که مجرای مزونفریک، اپیدیدیم، مجاری دفران و مجاری انزالی را می‌سازند. در جنس مؤنث، این لوله‌ها و مجاری از بین می‌روند، زیرا حفظ آنها به تولید تستوسترون بستگی دارد. متانفروز در ناحیه لگنی به صورت توده‌ای از مزودرم غیرسگمانته (بلاستمای متانفریک) باقی می‌ماند و کلیه‌های دائمی را می‌سازد. جوانه‌های مجاری مزونفریک رشد می‌کند و در تماس با بلاستمای متانفریک قرار گرفته و باعث تمایز آن می‌شود. جوانه‌های حالبی، مجاری جمع‌کننده و حالب را می‌سازند، در حالی که بلاستمای متانفریک نفرون‌ها (وحدهای دفعی) را می‌سازد که هر یک از آنها شامل گلوبمرول (مویزگ‌ها) و لوله‌های کلیوی هستند.

۲. هم تخمدان‌ها و هم بیضه‌ها، در حفره شکم از مزودرم بینابینی در امتداد ستیغ ادراری - تناسلی به وجود می‌آیند. همچنین هر دوی آنها با روشی مشابه، از موقعیت اولیه خود نزول می‌کنند اما رحم مانع مهاجرت تخمدان به خارج از حفره شکم می‌شود. در جنس مذکر، یک تراکم مزانشیمی تحت عنوان گوبرناکولوم (که در جنس مؤنث نیز تشکیل

سطحی در آئوئول‌ها برای عملکرد طبیعی ریه نیستند. در نتیجه، آئوئول‌ها بر روی هم می‌خوابند و سندرم زجر تنفسی ایجاد می‌شود. تجویز استروئیدها در دوران بارداری و استفاده از سورفاکتانت مصنوعی، پیش‌آگهی این نوزادان را بهبود داده است.

□ فصل ۱۵

۱. این کودک به احتمال زیاد مبتلا به نوعی آترزی مری و/یا فیستول نای - مروی است. در ۹۰ درصد از این موارد، بخش پروگزیمال مری به یک بن‌بست ختم می‌شود و یک فیستول، بخش دیستال را به نای متصل می‌کند. پلی‌هیدرامنیوس در نتیجه عدم توانایی جنین در بلعیدن مایع آمنیون رخ می‌دهد. آسپیراسیون مایعات در هنگام تولد می‌تواند به پنومونی منجر گردد. این نقص حاصل جدا شدن غیرطبیعی دیورتیکول تنفسی از پیشین روده توسط دیواره نای - مروی است.

۲. محتمل‌ترین تشخیص، امفالوسل حاصل از عدم برگشت روده‌ها به حفره شکم در طی هفته‌های ۱۲-۱۰ بارداری است. از آنجایی که روده، به طور طبیعی به داخل طناب نافی بیرون می‌زند لذا توسط آمنیون پوشیده می‌شود. این ناهنجاری با گاستروشیزی تفاوت دارد، زیرا در گاستروشیزی قوس‌های روده از نقص دیواره شکم بیرون می‌زنند و توسط آمنیون پوشیده نمی‌شوند. پیش‌آگهی خوب نیست، چرا که ۲۵ درصد نوزادان مبتلا به امفالوسل قبل از تولد می‌میرند و ۴۰ الی ۸۸ درصد آنان دارای ناهنجاری‌های همراه هستند و تقریباً ۱۵ درصد نیز دچار اختلالات کروموزومی هستند. اگر هیچ نقص دیگری وجود نداشته باشد، ترمیم جراحی مقدور است و میزان بقا با جراحی خوب به ۱۰۰ درصد هم می‌رسد.

۳. این نوزاد دارای مقعد سوراخ نشده با یک فیستول راست روده‌ای - واژنی که بخشی از مجموعه آترزی مقعدی - راست روده‌ای است، می‌باشد. به نظر می‌رسد که نوزاد آترزی مقعدی - راست روده‌ای فوقانی داشته باشد، چرا که فیستول، راست روده را به واژن متصل می‌کند و دلیل حضور مکنونیوم (محتویات روده) در واژن است. نقص موجود احتمالاً به علت کلوآک بسیار کوچک ایجاد شده و غشای کلوآک از عقب کوتاه شده است. این بیماری باعث

فصل ۱۷

۱. سلول‌های ستیغ عصبی در تکوین سری - صورتی دارای اهمیت هستند، چرا که در ساخت بسیاری از ساختارهای این ناحیه شرکت دارند. این سلول‌ها همه استخوان‌های صورت و بخش قدامی کاسه سر (vault) و بافت همبند الگو دهنده عضلات صورتی را می‌سازد. این سلول‌ها در تشکیل گانگلیون‌های اعصاب مغزی، مننژها، درم، ادونتوبلاست‌ها و استرومای غدد مشتق از بن‌بست‌های حلقی شرکت دارند. علاوه بر آن، سلول‌های ستیغ عصبی ناحیه مغز خلفی چین‌های عصبی، در جهت شکمی مهاجرت می‌کنند تا در جداسازی ناحیه مخروطی - تنه‌ای قلب به عروق آئورت و ریوی شرکت کنند. متأسفانه، سلول‌های ستیغ عصبی مستعد آسیب توسط عوامل متعددی از جمله الکل و رتینوئیدها هستند. احتمالاً این آسیب‌پذیری به علت عدم وجود آنزیم‌های کاتالاز (catalase) و سوپراکسید دیسموتاز (superoxide dismutase) است (این آنزیم‌ها رادیکال‌های آزاد سمی را خنثی می‌کنند). بسیاری از نقایص سری - صورتی حاصل آسیب سلول‌های ستیغ عصبی هستند و ممکن است با ناهنجاری‌های قلبی (به علت شرکت این سلول‌ها در تشکیل قلب) همراه باشند.
۲. ممکن است این کودک ناهنجاری دی‌جورج داشته باشد که با نقایص سری - صورتی و فقدان نسبی یا کامل بافت تیموس مشخص می‌شود. فقدان بافت تیموس باعث ضعف دستگاه ایمنی و بالتبع عفونت‌های متعدد می‌شود. آسیب به سلول‌های ستیغ عصبی محتمل‌ترین علت این توالی است، چرا که این سلول‌ها در تشکیل همه انواع این ساختارها از جمله استرومای تیموس دخیل هستند. به طور تجربی مشخص شده است که عوامل تراتوژن از جمله الکل در ایجاد چنین نقایصی نقش دارند.
۳. کودکان مبتلا به شکاف میانی لب غالباً دچار ناتوانی ذهنی هستند. شکاف‌های میانی با فقدان ساختارهای خط وسط از جمله ساختارهای موجود در مغز همراه هستند. در شدیدترین حالت همه بافت سری در خط وسط از بین می‌رود و بطن‌های طرفی نیمکره‌های مغزی ادغام شده و یک بطن واحد می‌سازند. این حالت هولوپروزنسفال نامیده می‌شود. شکاف‌های خط وسط، هنگامی که چین‌های عصبی سری تشکیل می‌شوند (تقریباً روز ۲۱-۱۹)، ایجاد

می‌شود اما به رحم می‌چسبد (قطب دمی بیضه را در ابتدا به ناحیه اینگوینال و سپس به برآمدگی‌های اسکروئال متصل می‌کند. رشد و کشیدگی گوبرناکولوم به همراه افزایش فشار داخل شکمی، باعث نزول بیضه‌ها می‌شود. نقصان چنین فرآیندهایی منجر به عدم نزول بیضه‌ها می‌شود که کریپتورکیدیسم نامیده می‌شود. تقریباً ۳-۲ درصد نوزادان رسیده مذکر دارای یک بیضه نزول نیافته هستند و در ۲۵ درصد موارد این حالت دوطرفه است. در موارد زیادی بیضه نزول نیافته تا یک سالگی نزول می‌کند. اگر چنین اتفاقی رخ ندهد، ممکن است تجویز تستوسترون (تصور می‌شود این هورمون در نزول بیضه نقش داشته باشد) یا انجام جراحی الزامی شود. در صورتی که نقص دوطرفه باشد، توان باروری مرد متأثر خواهد شد.

۳. دستگاه تناسلی خارجی در جنس مذکر و مؤنث از مرحله تمایز نیافته‌ای می‌گذرد به طوری که در آن مرحله نمی‌توان بین دو جنس تفاوت قائل شد. تحت تأثیر تستوسترون، این ساختارها نمای مذکر به خود می‌گیرند اما مشتقات آنها در هر دو جنس مذکر و مؤنث همولوگ هم هستند. این همولوژی‌ها شامل موارد زیر است: (۱) کلیتوریس و پنیس از تکه تناسلی ایجاد می‌شوند؛ (۲) لابیاهای ماژور و اسکروتوم از برآمدگی‌های تناسلی که در جنس مذکر به هم ملحق می‌شوند، به وجود می‌آیند و (۳) لابیاهای مینور و پیشابراه آلتی از چین‌های پیشابراهی که در جنس مذکر با هم ادغام می‌گردند، تشکیل می‌شوند. در مراحل ابتدایی، تکه تناسلی در جنس مؤنث بزرگتر از جنس مذکر است. به طوری که این مسئله باعث اشتباه در تشخیص جنسیت توسط اولتراسوند م، شوند.

۴. رحم حاصل الحاق بخش‌های تحتانی مجاری پارامزونفریک (مولرین) است. ناهنجاری‌های متعددی توصیف شده‌اند که شایع‌ترین آنها شامل دو شاخ رحمی (رحم دو شاخ) است. عوارض این ناهنجاری شامل اشکال در بارداری، بروز بالای سقط خودبخودی و موقیعت‌های غیرطبیعی جنین است. در برخی موارد، بخشی از رحم دارای یک انتهای بسته (کور) است (شاخ ابتدایی رشد نکرده) که باعث ایجاد مشکل در قاعدگی و نیز دردهای شکم می‌شود.

تقسیم می‌شوند. هر یک از این شاخه‌ها یک عصب مختلط است که دارای رشته‌های حرکتی و حسی است.

۳. از آنجائی که نخاع در سطح مهره‌های L2 و L3 خاتمه می‌یابد، بزل (پونکسیون) مایع مغزی - نخاعی در بین مهره L4 و L5 انجام می‌شود. بنابراین دسترسی به مایع مغزی - نخاعی در این سطح بدون آسیب به نخاع امکانپذیر است. این فضا به این علت ایجاد می‌شود که نخاع پس از ماه سوم (که در ابتدا در تمام طول ستون مهره‌ها کشیده شده بود)، با سرعت کمتری در مقایسه با سخت شامه و ستون مهره‌ها طولی می‌شود و لذا در بالغین در سطح L2 و L3 خاتمه می‌یابد.

۴. اساس رویان‌شناسی اغلب نقایص لوله عصبی، مهار بسته‌شدن چین‌های عصبی در نوروپورهای سری و دمی است. این نقایص به نوبه خود در ساختارهای مجاور نیز ایجاد می‌شوند و باعث ایجاد آنسفالی، برخی از انواع انسفالوسل و اسپینا بیفیدای کیستی می‌شود. نقایص شدید نورولوژیک با ناهنجاری‌های این ناحیه همراه هستند. نقایص لوله عصبی که تقریباً در یک مورد از هر ۱۵۰۰ تولد اتفاق می‌افتند، قبل از تولد با اولتراسوند و سطوح بالای آلفافیتوپروتئین در سرم مادر و مایع آمنیون قابل تشخیص هستند. شواهد اخیر نشان می‌دهند که مصرف روزانه ۴۰۰ میکروگرم مکمل اسید فولیک از ۳ ماه قبل از حاملگی از ۷۰ درصد این نقایص جلوگیری می‌کنند.

۵. این حالت هیدروسفالی نام دارد و حاصل انسداد جریان مایع مغزی - نخاعی از بطن‌های طرفی به سوراخ مونرو و از قنات مغزی به بطن چهارم و به خارج از آن (یعنی به درون فضای زیر عنکبوتیه، جایی که در آنجا بازجذب می‌شود) است. در اغلب موارد، انسداد در قنات مغزی در مغز میانی رخ می‌دهد. این حالت ممکن است به دلیل نقایص ژنتیکی (مغلوب وابسته به کروموزوم X) و یا عفونت ویروسی (توکسوپلاسموزیس، سیتومگالوویروس) باشد.

۶. دستگاه عصبی خودکار (ANS) از دستگاه‌های سمپاتیک و پاراسمپاتیک تشکیل شده است. بخش سمپاتیک دارای نورون‌های پیش‌گانگلیونی است که در شاخ حدواسط نخاع در قطعات T1 تا L2 قرار گرفته‌اند. بخش پاراسمپاتیک دارای منشأ مغزی - خاجی (کرانیوساکرال) است و نورون‌های پیش‌گانگلیونی آن در مغز و نخاع (S2-S4) قرار گرفته‌اند. اعصاب مغزی III, VII, IX و X دارای

شده و حاصل فقدان بافت خط وسط در ناحیه صفحه پره‌کوردی می‌باشند.

۴. این کودک به احتمال زیاد کیست تیروگلو سال دارد که در اثر پسرفت (تحلیل رفتن) ناقص مجرای تیروگلو سال ایجاد شده است. ممکن است این کیست‌ها در هر جایی از مسیر نزول غده تیروئید به هنگام مهاجرت از ناحیه سوراخ سکوم زبان تا موقعیت نهایی خود در گردن، ظاهر شوند. این کیست باید از بافت غده‌ای نابجا که ممکن است در طول این مسیر باقی بماند، افتراق داده شوند.

فصل ۱۸

۱. اعصاب مغزی و نخاعی همولوگ (مشابه) هم هستند اما تفاوت آنها در این است که نوع ترکیب اعصاب مغزی همیشه یکسان نیست (از نظر وجود رشته‌های حسی و حرکتی). نورون‌های حرکتی اعصاب مغزی و نخاعی در صفحات قاعده‌ای دستگاه عصبی مرکزی و گانگلیون‌های حسی مشتق شده از سلول‌های ستیغ عصبی، در خارج از دستگاه عصبی مرکزی قرار دارند. رشته‌های نورون‌های حسی با نورون‌های صفحات بالی نخاع و مغز سیناپس می‌دهند. سه عصب مغزی (I, II و VIII) کاملاً حسی، چهار عصب (IV, VI, XI و XII) کاملاً حرکتی، سه عصب (IX, VII و X) حرکتی - حسی بوده و دارای رشته‌های پاراسمپاتیک و یک عصب (III) دارای رشته‌های حرکتی و پاراسمپاتیک هستند. در مقابل، هر عصب نخاعی دارای رشته‌های حرکتی و حسی می‌باشند.

۲. اجزایی که برای تشکیل عصب نخاعی با یکدیگر مشارکت می‌کنند، ریشه‌های پشتی و شکمی هستند که به ترتیب دارای رشته‌های حسی (آوران) و حرکتی (وابران) هستند. اجسام سلولی نورون‌های حرکتی در شاخ‌های شکمی نخاع قرار دارند، در حالی که اجسام سلولی نورون‌های حسی در خارج نخاع و در گانگلیون ریشه پشتی قرار گرفته‌اند (این گانگلیون از مشتقات سلول‌های ستیغ عصبی هستند). بنابراین همه اعصاب نخاعی دارای هر دو نوع رشته حرکتی و حسی هستند. اعصاب نخاعی بسیار کوتاه هستند و تقریباً بلافاصله در هر سوراخ بین مهره‌ای به یک شاخه اولیه پشتی (برای عصب‌دهی عضلات پشت) و یک شاخه اولیه شکمی (برای عصب‌دهی عضلات اندام و دیواره بدن)

(microsomia) هستند که در این حالت نقایص سری - صورتی می‌توانند غیرقرینه باشند. از آنجائی که گوش خارجی از تپه‌هایی بر روی دو قوس حلقی اول، به وجود می‌آید و اساساً این تپه از سلول‌های ستیغ عصبی به وجود آمده‌اند، جمعیت سلول‌های ستیغ عصبی نقش مهمی در ناهنجاری‌های گوش خارجی بازی می‌کنند.

فصل ۲۰

۱. عدسی از ضخیم‌شدگی اکتودرم (پلاکود عدسی) مجاور جام بینایی به وجود می‌آید. ممکن است القای عدسی خیلی زود آغاز شود اما تماس با جام بینایی در این روند و تثبیت و تمایز عدسی دارای نقش است. بنابراین، اگر جام بینایی با اکتودرم تماس نداشته باشد و یا اگر پیام‌های مولکولی و سلولی تکوین عدسی مختل شوند، عدسی تشکیل نخواهد شد.
۲. سرخچه علت شناخته شده آب مروارید، میکروفتالمی، کری مادرزادی و ناهنجاری‌های قلبی است. تماس با این عوامل در هفته چهارم تا هشتم، نوزاد را در معرض یکی یا چند تا از این نقایص مادرزادی قرار می‌دهد.
۳. هنگامی که جام بینایی به اکتودرمی سطحی می‌رسد، اینواژینه شده و در امتداد سطح شکمی آن شکاری ایجاد می‌گردد که تا ساقه بینایی کشیده می‌شود. از طریق این شیار، شریان هیالوئید به اتافک درونی چشم می‌رسد. به طور طبیعی بخش دیستال شریان هیالوئید دژنره شده و شیار مشیمیه‌ای در اثر ادغام شدن لبه‌های آن مسدود می‌گردد. اگر ادغام شدن لبه‌ها صورت نگیرد، کولوبوما ایجاد می‌شود. ممکن است این نقایص (شکاف‌ها) در هر قسمتی از طول این شیار ایجاد شوند. به طوری که اگر این شکاف‌ها در ناحیه دیستال ایجاد شوند، کلوبومای عنبیه و اگر در ناحیه پروگزیمال رخ دهند، براساس وسعت آنها، کولوبومای شبکیه، مشیمیه و عصب بینایی به وجود می‌آید. جهش ژن *PAX2* باعث ایجاد کولوبومای عصب بینایی می‌شود و ممکن است مسئول سایر انواع کولوبوما نیز باشد. همچنین جهش‌های این ژن با نقایص کلیوی و سندرم کلوبوما - کلیوی مرتبط هستند.

رشته‌های پاراسمپاتیک نیز هستند. اجسام سلولی پس‌گانگلیونی هر دو دستگاه از سلول‌های ستیغ عصبی مشتق می‌شوند.

فصل ۱۹

۱. پلاکود ناحیه‌ای از اکتودرم با سلول‌های مکعبی است که با استوانه‌ای شکل شدن سلول‌ها، ضخیم می‌شود. پلاکودهای گوش در هر دو طرف مغز خلفی به وجود می‌آیند و سپس برای تشکیل وزیکول‌های گوش اینواژینه می‌شوند. پلاکودها به ارگان‌های حسی تبدیل می‌شوند و پلاکودهای گوش از این امر مستثنی نیستند. از وزیکول گوش بیرون‌زدگی‌های لوله‌ای ایجاد می‌شوند که به ساکول، اوتریکول، کانال‌های نیم‌دایره، مجرای اندولنفاتیک و مجرای حلزونی تمایز می‌یابند. این ساختارها به همراه یکدیگر لایرنت غشایی گوش داخلی را می‌سازند.
۲. حفره صماخی (گوش میانی) و لوله شنوایی از اولین بن‌بست حلقی مشتق شده و توسط اندودرم پوشیده می‌شوند. این بن‌بست به سمت خارج گسترش یافته و استخوانچه‌های گوش را دربر گرفته و در تشکیل حفره گوش میانی شرکت می‌کند. در حالی که بخش داخلی بن‌بست طویل شده و لوله شنوایی را می‌سازد تا ارتباط بازی با حلق برقرار کند. پرده صماخ (طبل گوش) زمانی تشکیل می‌شود که سلول‌های اکتودرمی روی اولین قوس حلقی اینواژینه شده و مجرا و کانال شنوایی خارجی را می‌سازد. وقتی اکتودرم به سمت حفره گوش میانی اینواژینه شود، مزانشیم بین سلول‌های در حال اینواژیناسیون، و اندودرم آستر کننده حفره صماخی بسیار نازک می‌شود. بنابراین پرده صماخ بین مجرای شنوایی خارجی و حفره گوش میانی زیرین تشکیل می‌شود. پرده صماخ سه لایه دارد: (۱) اکتودرم، (۲) مزانشیم اولین قوس حلقی و (۳) اندودرم اولین بن‌بست حلقی (وقتی که این بن‌بست حفره گوش میانی را می‌سازد).
۳. کوچکی گوش (میکروتیا) نقصی است که گوش خارجی را درگیر می‌کند و طیف آن از گوش‌های کوچک خوب تشکیل شده تا فقدان گوش (آنوتیا [anotia]) متغیر است. نقایص دیگری در ۴۰-۲۰ درصد کودکان مبتلا به کوچکی گوش یا فقدان گوش رخ می‌دهند که شامل طیف چشمی - گوشی - مهره‌ای [کوچکی نیمه صورت (hemifacial

کشیده شده‌اند. گاهی اوقات مناطق فرعی رشد اپیدرم دیده می‌شود، به طوری که نوک‌های پستان (نیپل‌های) اضافی (پلی‌تلیا) و پستان‌های اضافی (پلی‌ماستیا) به وجود می‌آیند. این ساختارهای فرعی همیشه در طول خط شیری و معمولاً در ناحیه آگزیلاری (زیر بغل) دیده می‌شوند. ممکن است وضعیت مشابهی نیز در جنس مذکر رخ دهد.

۱. تشکیل غده پستانی با جوانه زدن اپیدرم به مزانشیم زیرین، آغاز می‌شود. این جوانه‌ها به طور طبیعی در ناحیه سینه‌ای در امتداد یک ستیغ ضخیم اکتودرمی که خط پستانی یا خط شیری نام دارد، تشکیل می‌شوند. این خط یا ستیغ در دو طرف بدن از آگزिला (زیر بغل) تا کشاله ران (اینگوینال)



A

و اطلاعاتی در مورد وضعیت جنین فراهم می‌آورد.

غشای آمنیوکورینیونیک (Amniochorionic membrane): با بزرگ شدن حفره آمنیون، حفره کوریون مسدود شده و آمنیون با کوریون تماس پیدا می‌کند و با هم ادغام و یکی می‌شوند. با این کار غشای آمنیوکورینیونیک به وجود می‌آید. غشای آمنیوکورینیونیک به صورت یک گوه هیدروستاتیک در طی عمل زایمان عمل می‌کند.

آمنیون (Amnion): غشای مشتق از اپی‌بلاست که اطراف حفره آمنیون پر از مایع (اطراف رویان و جنین) را احاطه کرده است. این مایع همانند ضربه‌گیر برای جنین عمل می‌کند و یک گوه هیدروستاتیک می‌سازد که در هنگام زایمان باعث اتساع گردن رحم می‌گردد. خود مایع می‌تواند برای بررسی و تحلیل سلامت جنین به کار رود.

نوارهای آمنیونی (amniotic bands): قطعاتی از آمنیون که پاره شده و اطراف اندام‌ها و انگشتان می‌پیچند. این قطعات باعث تنگی و قطع‌شدگی اندام‌ها و انگشتان می‌شوند. با بلعیده شدن نوارهای آمنیون توسط جنین در تکوین صورت ناهنجاری به وجود می‌آید. منشأ این نوارها ناشناخته است.

آننسفال (Anencephaly): نقص لوله عصبی که در آن چین‌های عصبی بسته نمی‌شوند. این حالت منجر به دژنراسیون بافتی و عدم تشکیل و یا تشکیل اندک مراکز مغزی بالاتر و قشر مخ می‌شود. این اختلال کشنده است اما ۷۰ درصد این نقایص با مصرف روزانه ۴۰۰ میکروگرم اسید فولیک در ۳-۲ ماه قبل از بارداری و ادامه مصرف آن در طول دوران بارداری توسط مادر، قابل پیشگیری است.

آنژیوژنیز (Angiogenesis): تشکیل عروق خونی با جوانه زدن از عروق از قبل موجود.

حلقه لیفی (Annulus fibrosis): حلقه بیرونی از جنس بافت لیفی در دیسک بین مهره‌ای.

اندودرم احشایی قدامی (Anterior visceral endoderm: AVE): مجموعه‌ای از سلول‌های اندودرمی در انتهای سری

بخش دور از محور (Abaxial domain): ناحیه مزودرمی متشکل از لایه جداری مزودرم صفحه جانبی و سلول‌های سومیتی از میوتوم و اسکروتوم که مهاجرت کرده و از مرز سومیتی طرفی می‌گذرند.

واکنش آکروزومی (Acrosomal reaction): آزادشدن آنزیم‌ها از آکروزوم در سر اسپرم که به نفوذ اسپرم به زونا پلوسیدا (ناحیه شفاف) کمک می‌کند. پروتئین‌های زونا باعث القاء واکنش‌ها پس از اتصال اسپرم می‌شوند.

آدنوهیپوفیز (Adenohypophysis): بخش قدامی غده هیپوفیز که از بن‌بست راتکه به وجود می‌آید.

صفحات بالی (Alar paltes): ناحیه حسی در منطقه پشتی نخاع و مغز.

آلانتوئیس (Allantois): ساختار ابتدایی و از بین رونده که به عنوان ارگان ذخیره‌ای رویان پرندگان عمل می‌کند. این ساختار از ناحیه شکمی سینوس ادراری - تناسلی تا ناف کشیده می‌شود. بعداً بخش دیستال آن که اوراکوس نام دارد، به صورت یک طناب لیفی در می‌آید و رباط ناف می‌سازد. اگر این بخش باز باقی بماند، ممکن است فیستول یا کیست اوراکال را در این ناحیه تشکیل دهد.

پیرایش متناوب (Alternative splicing): فرآیند حذف کردن (برداشته شدن) اینترون‌ها برای ایجاد پروتئین‌های مختلف از یک ژن واحد.

سلول‌های حبابچه‌ای (Alveolar cells): سلول‌های مفروش کننده آلئول‌ها. سلول‌های نوع I که در تبادل گازی دخیل هستند. سلول‌های نوع II سورفاکتانت تولید می‌کنند.

آملیا (Amelia): فقدان کامل اندام.

آمیوسنتزیس (Amniocentesis): روشی که برای به دست آوردن مایع آمنیون به منظور تحلیل و بررسی عواملی نظیر آلفا-فیتوپروتئین (AFP) و سلول‌ها (کروموزوم‌ها) به کار می‌رود

بلاستوسیست (Blastocyst): مرحله‌ای از امبریونیزیس در زمان لانه‌گزینی. در این زمان سلول‌های تروفوبلاست بیرونی یک کره پر از مایع با یک گروه سلول کوچک (سلول‌های امبریوبلاست به نام توده سلولی درونی) در یک قطب تشکیل می‌دهند.

پروتئین‌های شکل‌دهنده استخوان (Bone morphogenetic proteins: BMPs): اعضای خانواده عامل تغییر شکل دهنده بتا ($TGF-\beta$) که به عنوان مولکول‌های پیام‌رسان در تعدادی از وقایع شکل دهنده (مورفوزنیک) از جمله پشته‌شدن دستگاه عصبی مرکزی و شرکت در تشکیل استخوان و غیره عمل می‌کنند.

کپسول بومن (Bowman's capsule): ساختار فنجان‌ی شکل در انتهای هر لوله پیچیده نزدیک که تا حدی دور گلوبمرول را احاطه کرده است.

براکی‌سفال (Brachycephaly): نوعی کرانیوسینوستوزیس که در آن درزهای کروئال زودتر بسته شده و شکل سر باریک و کوتاه شده است.

براکی‌داکتیلی (Brachydactyly): انگشتان کوتاه.

وزیکل‌های مغز (Brain vesicles): با بسته شدن لوله عصبی، فضاهای متسع پر از مایع به صورت سه وزیکل ابتدایی در مغز ایجاد می‌شوند: پروژنسفالون (مغز قدامی)، مزنسفالون (مغز میانی) و رومبنسفالون (مغز خلفی). از این سه وزیکل، پنج وزیکل نهایی به وجود می‌آید: پروژنسفالون به دو وزیکل تلسنسفالون و دینسفالون و رومبنسفالون به متنسفالون و میلنسفالون تقسیم می‌شود.

ساقه مغز (Brainstem): مراکز پایین‌تر مغز که شامل میلنسفالون، پل مغزی، متنسفالون و مزنسفالون است.

غشای دهانی - حلقی (Buccopharyngeal membrane): غشای تشکیل شده در انتهای سری صفحه زایا که حاصل اتصال سلول‌های اپی‌بلاست و هیپوبلاست به یکدیگر است. این منشأ سوراخ حفره دهانی را می‌پوشاند و با تشکیل حلق پاره می‌شود.

C

توان‌یابی (Capacitation): دوره‌ای که اسپرم به مدت ۷ ساعت در مجرای تناسلی جنس مؤنث طی می‌کند تا قادر به بارور کردن اووسیت شود.

تشکیل قوس قلبی (Cardiac looping): قوس خوردگی لوله

صفحه رویانی دولایه که مسئول القای ناحیه سر (از طریق ترشح عوامل رونویسی مثل *HESX1*، *LIM1* و *OTX2*).

هورمون ضد مولری (Antimüllerian hormone: AMH): اصطلاح دیگری برای ماده مهارکننده مولری که توسط سلول‌های سرتولی تولید می‌شود و باعث پسرقت (تحلیل رفتن) مجاری مولرین (پارامزوفریک) در جنس مذکر می‌شود. قوس آئورت (Aortic arch): شاخه‌ای از کیسه آئورتی که با گذر از مرکز هر یک از قوس‌های حلقی به آئورت پشتی می‌رسند. در ابتدا، ۵ جفت هستند اما دچار دگرگونی قابل توجهی برای تشکیل الگوی عروقی نهایی گردش خون سر و گردن، آئورت و ریوی می‌شوند.

سستیغ اکتودرمی رأسی (Apical ectodermal ridge: AER): لایه‌ای از اکتودرم ضخیم شده در انتهای دیستال اندام که رشد رو به خارج اندام را با حفظ یک جمعیت از سلول‌های به سرعت تکثیر یابنده مجاور به مزودرم، کنترل می‌کند و ناحیه پیشرفت نامیده می‌شود.

آپوپتوز (Apoptosis): مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده. به طور مثال در بین انگشتان.

عنکبوتیه (Arachnoid mater): لایه میانی مننژهای پوشاننده مغز و نخاع. عنکبوتیه به سخت‌شامه متصل می‌شود و مایع مغزی - نخاعی در فضای زیرعنکبوتیه جریان می‌یابد. فضای زیرعنکبوتیه در بین عنکبوتیه و نرم‌شامه قرار دارد.

آرتروگریپوزیس (Arthrogryposis): انقباضات مفصلی شدید در اندام‌ها که ممکن است به دلایل نقایص نورولوژیک، ناهنجاری‌های عضلانی و نقایص تشکیل مفصل اتفاق بیفتند. آترزی (Atresia): فقدان مادرزادی سوراخ یا لومن، مثل آترزی روده.

دستگاه عصبی خودکار (Autonomic nervous system): تشکیل شده از دستگاه عصبی سمپاتیک و پاراسمپاتیک که عضلات صاف و غدد را کنترل می‌کند.

B

صفحات قاعده‌ای (Basal plates): ناحیه حرکتی در بخش شکمی نخاع و مغز.

اکستروفی مثانه (Bladder exstrophy): نقص جدار شکمی بدن در اثر بسته نشدن چین‌های طرفی جدار بدن در ناحیه لگن که منجر به بیرون‌زدگی مثانه از محل نقص می‌شود.

قلب به طوری که قلب در سمت چپ قفسه سینه قرار می‌گیرد و شکل طبیعی قلب به وجود می‌آید. به طوری که دهلزها در پشت بطن‌ها قرار می‌گیرند.

وریدهای کاردینال (Cardinal veins): دستگاه وریدهای کاردینال قدامی، خلفی و مشترک که خون وریدی سر و بدن رویان را در انتهای هفته سوم و اوایل هفته چهارم تخلیه می‌کنند.

دیس ژنزی دمی (Caudal dysgenesis): به آن سرنوملیا یا سندرم پری دریایی (mermaid syndrome) نیز گفته می‌شود. این حالت به علت تولید ناکافی مزودرم توسط شیار اولیه ایجاد می‌شود. در نتیجه سلول‌های کافی برای ایجاد بخش تحتانی بدن وجود نخواهد داشت و اندام‌های تحتانی به هم جوش خواهند خورد. آژنزی کلیوی معمولاً باعث مرگ افراد مبتلا می‌شود. دیس ژنزی دمی اغلب در نوزادان مادران مبتلا به دیابت وابسته به انسولین دیده می‌شود.

قنات مغزی سیلیویوس (Cerebral aqueduct of Sylvius): لومن مزنسفالون که بطن‌های سوم و چهارم را به یکدیگر مرتبط می‌سازد. این مجرا محل بروز ناهنجاری‌های شایعی است که با مختل کردن گردش مایع مغزی - نخاعی، باعث ایجاد هیدروسفالی می‌گردند.

ناهنجاری کیاری (Chiari malformation): یک نقص مادرزادی که در آن مخچه از طریق فورامن مگنوم به بیرون می‌زند (مثلاً در هنگام اتصال نخاع در موارد اسپینا بیفیدا). این نقص معمولاً همراه با هیدروسفالی ایجاد شده به دلیل فشار که جریان مایع مغزی - نخاعی را متوقف می‌کند، می‌باشد.

جمجمه غضروفی (Chondrocranium): بخشی از جمجمه عصبی (نوروکراتیوم) که قاعده جمجمه را می‌سازد و از الگوهای اولیه غضروفی استخوان‌ها (استخوان‌سازی درون غضروفی) ایجاد می‌شود.

کوریون (Chorion): ساختار چند لایه‌ای که از لایه سوماتیک (پیکری) مزودرم خارج رویانی، سیتوتروفوبلاست و سین‌سیشیوتروفوبلاست ایجاد می‌شود. این قسمت بخش جنینی جفت را که شامل پرز و دریاچه‌های پرزی است، می‌سازد. **کوریون بوته‌ای (Chorion frondosum):** کوریون پرزدار **(Leafy chorion):** سمت رویانی کوریون، جایی که پرزها ایجاد می‌شوند.

کوریون صاف (Chorion laeve or smooth chorion): سمت غیررویانی کوریون جایی که در آنجا پرزها از بین می‌روند

و یک بخش صاف برجا می‌گذارند.

حفره کوریونی (Chorionic cavity): فضای بین مزودرم خارج رویانی (آستر کننده سیتوتروفوبلاست؛ مزودرم خارج رویانی سوماتیک) و احاطه کننده کیسه زرده و رویان (مزودرم خارج رویانی احشایی). حفره کوریونی در نهایت در اثر بزرگ شدن حفره آمنیون و ادغام شدن آمنیون به کوریون مسدود خواهد شد.

شبکه‌های کوروئیدی (Choroid plexuses): ساختارهای عروقی تشکیل شده در بطن‌های طرفی، سوم، چهارم که مایع مغزی - نخاعی تولید می‌کنند.

کلواک (Cloaca): حفره مشترک پسین روده و دستگاه ادراری. بخش قدامی آن سینوس ادراری - تناسلی و بخش خلفی آن مقعد را می‌سازد.

غشای (صفحه) کلواکی (Cloacal membrane [plate]): غشای تشکیل شده در انتهای دمی رویان که حاصل اتصال سلول‌های اپی‌بلاست و هیپوبلاست است. بعداً این غشا کلواک را می‌پوشاند و در نهایت پاره می‌شود تا سوراخ سینوس ادراری - تناسلی و مقعد را بسازد.

کلوبوما (Coloboma): نقص در چشم به علت عدم بسته شدن کامل شیار بینایی. معمولاً این نقایص محدود به عنیه هستند. **فشردگی (Compaction):** فرآیندی که در آن سلول‌های مرحله مورولا، اتصالات محکمی بین خود تشکیل می‌دهند تا خود را برای تولید و هدایت مایع به حفره بلاستوسیست آماده کنند.

ساقه اتصال دهنده (Connecting stalk): اتصال مزودرمی رویان به جفت. این ساقه حاوی آلتوتویس و عروق نافی است که همراه با مجرای یا ساقه کیسه زرده (زرده‌ای) در تشکیل طناب نافی شرکت می‌کند.

ناهنجاری‌های مادرزادی (Congenital malformation): مترادف اصطلاح نقایص مادرزادی (birth defects) که به هر نوع اختلال ساختاری، رفتاری، عملکردی یا متابولیک در هنگام تولد اطلاق می‌شود.

مخروط قلبی (Conus cordis): اصطلاح دیگری برای مخروط شریانی که اشاره به قسمت پروگزیمال راه خروجی قلب دارد.

کوتیلدون (Cotyledon): کمپارتمنت‌هایی (۱۵ الی ۲۰) در جفت که با رشد ستیغ‌های دسیدوایی به درون فضاهای بین‌پرزی ایجاد می‌شود. این ستیغ‌ها هرگز به صفحه کوریونی

جفت هومولوگ هستند که عدد دیپلوئید ۴۶ را به وجود می‌آورند. قطع‌شدگی‌ها (Disruptions): عبارتی که برای توصیف نقایص مادرزادی حاصل از روندهای تخریبی که ساختارها را پس از تشکیل شدن طبیعی آنها درگیر می‌کنند، بکار می‌روند. مثل حوادث عروقی که باعث ایجاد آترزی‌های روده‌ای و نوارهای آمنیوتیک که منجر به قطع‌شدگی اندام یا انگشت می‌شوند. دوقلوهای دوتخمی (Dizygotic twins): دوقلوهای حاصل از دو تخم که شایع‌ترین شکل دوقلوهای هستند (۶۶ درصد).

روده‌بند پشتی (Dorsal mesentery): صفاق دو لایه‌ای آویزان کننده لوله گوارش اولیه از جدار پشتی بدن که از انتهای مری تا رکتوم کشیده می‌شود. بعداً، هنگامی که لوله گوارش اولیه رشد کرد و چرخید، بخش‌هایی از مزانتر پشتی با اتصال لوله گوارش اولیه (بخش‌هایی از دتودنوم و کولون) به جدار خلفی بدن، از بین می‌روند.

شاخه پشتی اولیه (Dorsal primary ramus): شاخه‌ای از عصب نخاعی که عضلات داخلی پشت مشتق شده از سلول‌های عضلانی کنار محوری (primaxial) و پوست پشت را عصبدهی می‌کند.

ریشه پشتی (Dorsal root): رشته‌های حسی که از گانگلیون ریشه پشتی عبور کرده و به نخاع می‌رسند.

سخت‌شامه (Dura mater): پوشش بیرونی محکم مننژهای پوشاننده مغز و نخاع. در مغز، سخت‌شامه دیواره‌های برای حمایت ساخته و سینوس‌هایی را برای بازگشت خون وریدی و جریان مایع مغزی-نخاعی به وجود می‌آورد.

دیس‌مورفولوژی (Dysmorphology): مطالعه علل، پیش‌آگهی‌ها، درمان و پیشگیری از نقایص مادرزادی. معمولاً یک دیس‌مورفولوژیست، یک متخصص ژنتیک بالینی است که در بخش ژنتیک کار می‌کند.

E

اکتودرم (Ectoderm): یکی از سه لایه زایای اصلی که پوست، دستگاه عصبی مرکزی و مو و بسیاری از ساختارهای دیگر را می‌سازد.

قلب نابجا (Ectopia cordis): نقص جدار شکمی بدن به علت بسته نشدن چین‌های طرفی جدار بدن در ناحیه قفسه سینه. این حالت باعث بیرون زدن قلب به خارج از قفسه سینه می‌شود.

نمی‌رسد و از این رو ارتباط بین کوتیلدون‌ها باقی می‌ماند. اعصاب مغزی (Cranial nerves): دوازده جفت عصب مربوط به مغز که همه آنها، بجز عصب بویایی و عصب بینایی، از ساقه مغز منشأ می‌گیرند.

کسرانیوسینوستوزیس (Craniosynostosis): بسته شدن زود هنگام یک یا دو درز جمجمه‌ای که باعث ایجاد شکل غیرطبیعی جمجمه می‌شود. علت اصلی این حالت، جهش‌هایی در گیرنده‌های عوامل رشد فیبروبلاستی (FGFRs) است.

ستیغ انتهایی (Crista terminalis): ستیغ‌هایی در دهلیز راست بین بخش تریاکوله اولیه دهلیز راست و بخش دارای جدار صاف مشتق شده از سینوس وریدی.

کریپتورکیدسم (Cryptorchidism): عدم نزول یک یا دو بیضه به اسکروتوم.

سیتوتروفوبلاست (Cytotrophoblast): لایه تکثیری درونی تروفوبلاست.

D

بدشکلی‌ها (Deformations): تکامل تغییر یافته ساختارها در اثر نیروهای مکانیکی. مثل پاچنبری به علت فضای کم در حفره آمیون.

درماتوم (Dermatome): بخش پشتی هر سومیت که درم پوست را می‌سازد. درماتوم‌ها، قطعه‌قطعه می‌شوند و از قطعه‌ای که از آن منشأ گرفته‌اند، عصب نخاعی دریافت می‌کنند. این الگوی قطعه‌ای هنگام مهاجرت بر روی بدن حفظ می‌شود. لذا هر ناحیه‌ای از پوست که توسط یک قطعه تشکیل شده‌اند، درماتوم نامیده می‌شود و توسط همان عصب نخاعی که ابتدا ناحیه درماتومی سومیت را عصبدهی می‌کرد، عصبدهی می‌شود. دیافیز (Diaphysis): تنه استخوان‌های دراز.

دینسفالون (Diencephalon): از بخش دمی پروزانسفال (مغز قدامی) مشتق شده و تالاموس، هیپوتالاموس، لوب خلفی غده هیپوفیز، ساقه بینایی (اعصاب) و سایر ساختارها را تشکیل می‌دهد.

دی‌هیدروتستوسترون (Dihydrotestosterone): حاصل تغییر تستوسترون است و مسئول تمایز مجرای مزونفریک و دستگاه تناسلی خارجی می‌باشد.

دیپلوئید (Diploid): مجموعه کروموزومی کامل در سلول‌های سوماتیک (پیکری). در این سلول‌ها کروموزوم‌ها به صورت ۲۳

(است می‌نموند)

ای فیر (Epiphys) انتهای استخوان‌های بلند

سوراخ اپی‌فلونیک (ویسلو) (Epiploic foramen [of Winslow]) سوراخ بین کیسه‌های کوچک و بزرگ در حفره شکم که در له اولاً چاترینه کوچک در بین دندونوم و کد فلور دارد در له شکم این سوراخ مجرای صفراوی مشترک تریل کدی و ورید باب (سه گانه باب) فلور دارد

سرمه‌کنش‌های اپیسی فیل - سرانشیال (Epithelial-mesenchymal interactions) فرایندی که در طی آن همه ارگان‌ها تشکیل می‌شوند مثل‌ها شامل اکودرم و مرانشیم ریوی اندام اندودرم لونه گوارش و مرانشیم احاطه کنند آن این تیوم حالب و مرانشیم مثله‌ریک و غیره است پاندها بین نوع سوزی مدله می‌شوند تا ناپو ارگان‌ها را نظم

کرون (Eson) ناحیه‌ای از زن که می‌نموند به پروتسین نوجه

F

رابط دانی شکل (Falciform ligament) بخشی از مرانشیم شکمی که کد را به حصار فضای بدن متصل می‌کند

عامل رشد فیروبلست (Fibroblast growth factors) پروتسین‌های پیوسته مربوط به خانواده بزرگی منشکل از ۱۵ عضو این پروتسین‌ها در تعدادی از حوادث روپل‌شاسی از جمله تشکیل درزها و استخوان‌های جمجمه شرکت دارند جهش در کپرنه آنها (FGFRs) باعث ایجاد مایه‌خاری‌های سری - صوری مثل انواع متعدد کروموسوم‌سوزیس می‌شود

فینول (Fishes) یک معبر غیرطبیعی

اسد فونک (Folic acid) یک نوع ویتامین B که تقریباً از ۷۰ درصد باقی‌مانده لوله عصبی در صورت مصرف آن به صورت ۴۰۰ میکروگرم و به صورت مکمل توسط مادر از ۲.۳ ماه قبل از بارداری و تا دوام مصرف در طول بارداری، جلوگیری می‌کند

ملاح (Fontanelle) درزهای بین در جمجمه که در محل به هم رسیدن بیش از دو استخوان دیده می‌شوند بزرگترین آنها ملاح قدامی است که به سفته نرم (soft spot) سیر گفته می‌شود این ملاح در محل به هم رسیدن دو استخوان پریتل و دو استخوان فروتال قرار دارد

سوراخ کور (Foramen cecum) سوراخی در پیوسته‌گاه

ناحیه (Ectopic) هر چیزی که در محل طبیعی خود قرار نگرفته است مثل محل لانه‌گری رویان

اکتروداکتیلی (ectrodactyly) فقدان انگشتان

مخاری وایرا (Effluent ductules) لوله‌هایی که شبکه بیضه را به مجرای مروغریک متصل می‌کند و باعث عبور اسپرم‌ها از لوله‌های می‌ساز به این دیدیم می‌شود این لوله‌ها از لوله‌های بزرگ کلیه مروغریک مشتق می‌شوند

روپل‌رایسی (Embryogenesis) اصطلاح دیگر برای ارگان‌زایی (organogenesis) که به هفت‌های سوم الی هشتم بارداری اشاره می‌شود که در این زمان ارگان‌ها تشکیل می‌شوند سانسک‌های اندوکاردی (Endocardial cushions) ساختارهایی که از باعث هم‌شدن مرفوش شده توسط اندوتیوم تشکیل می‌شوند و مسئول ایجاد بخش اغلب دیوار صدی در هنگام تشکیل قلب هستند

استخوان‌سازی درون غضروفی (Endochondral ossification) مکانیسم تشکیل استخوان که در آن ابتدا قالب غضروفی تشکیل می‌شود و به دنبال آن استخوان‌سازی صورت می‌گیرد این نوع تشکیل استخوان، متحصص استخوان‌های بدامه و قاعده جمجمه است

اندودرم (Endoderm) یکی از سه لایه ژابای اصلی که لونه گوارش و مشتقات آن را تشکیل می‌دهد

تھویت‌کننده‌ها (Enhancers) عناصر تنظیم‌کننده DNA که کارایی پیش‌برنده‌ها (پروموتورها) را افزایش داده و اثر بخشی آنها را کنترل و سرعت روپوسی را تنظیم می‌کند

اپی‌بلاست (Epiblast) لایه پستی (بالایی) سلول‌های تشکیل دهنده صفحه ژابای دو لایه‌ای در هفته دوم تکوین هیپوبلاست لایه شکمی را تشکیل می‌دهد همه بافت‌های رویان از اپی‌بلاست ایجاد می‌شوند

پلاکودهای اپی‌برانشیال (Epibranchial placodes) چهار ناحیه اکودرم صحیم شده که در پشت قوس‌های حلقی تشکیل دهنده گانگلیون‌های حسی اعصاب معری VII، IX و X قرار دارند

اپیدیدیم (Epididymis) ناحیه بسیار پیچ‌خورده مشتق شده از مخاری مروغریک که محل ذخیره‌سازی اسپرم است

صفحه اپی‌فیری (Epiphyseal plate) ناحیه غضروفی بین دیافیر و اپی‌فیر استخوان‌های بلند که تا زمان رسیدن استخوان‌ها به طول کامل خود، به رشد استخوانی با استخوان‌سازی درون غضروفی ادامه می‌دهد سپس این صفحه‌ها، ناپدید می‌شوند

عنوان محل ذخیره چربی عمل می‌کند و می‌تواند مناطق عفونی را احاطه و محدود کند (مامور پلیس شکم).

کیسه بزرگ (Greater sac): بخش اعظم حفره شکم به جز کیسه کوچک (که در پشت چادرینه کوچک قرار دارد). این دو کیسه از طریق سوراخ اپی‌پلوئیک (ویسلو) با یکدیگر مرتبط هستند.

عوامل رشد (Growth factors): پروتئین‌هایی که به صورت مولکول‌های پیام‌رسان عمل می‌کنند؛ معمولاً ترشحی هستند و پیام‌های آنها از طریق گیرنده‌های سلول‌های هدف منتقل می‌شود.

گوبرماکولوم (Gubernaculum): تراکم مزانشیمی کشیده شده از بیضه‌ها به کف اسکروتوم که در نزول بیضه‌ها از دیواره خلفی شکم به اسکروتوم شرکت می‌کند.

H

هاپلوئید (Haploid): اصطلاحی که برای تعداد کروموزوم‌ها در گامت‌ها (۲۳ عدد) به کار می‌رود. این تعداد نصف تعداد کروموزوم‌ها در سلول‌های سوماتیک است.

پسین روده (Hindgut): بخشی از روده که از $\frac{1}{3}$ دیستال کولون عرضی تا بخش فوقانی مجرای مقعدی کشیده شده است. این بخش قسمتی از کولون عرضی، کولون نزولی، کولون سیگموئید، رکتوم و بخش فوقانی مجرای مقعدی را تشکیل می‌دهد.

هولوپروسفال (Holoprosencephaly): نقصی است که در آن بافت خط وسط صورت و مغز تشکیل نشده و دو بطن طرفی با هم ادغام شده و یک بطن ایجاد می‌گردد.

ژن‌های جعبه هومو (Homeobox genes): عوامل رونویسی حاوی هوموباکس، یک موتیف (توالی) اختصاصی متصل‌شونده به DNA در ناحیه‌ای به نام بخش هومو (homeodomain). این ژن‌ها در تشکیل محور رویانی، تثبیت نواحی مختلف مغز، تعیین منشأ و نوع مشتقات لوله گوارش اولیه، تعیین الگوی اندام‌ها و سایر پدیده‌های مشابه، دارای اهمیت هستند.

هیداتیدی فورم مول (Hydatidiform mole): تروفوبلاست بافت جفت را می‌سازد ولی رویانی وجود ندارد. در مول فقط ژن‌های پدری بیان می‌شوند و احتمالاً در اثر لقاح یک اووسیت بدون هسته و دو برابر شدن ژنوم اسپرم (ژنوم پدری) جهت رسیدن به عدد دیپلوئید به وجود می‌آید. در مول میزان زیادی

نو سوم قدامی و یک سوم خلفی زبان که نشان‌دهنده محل منشأ عده نیروئید است.

سوراخ بیضی (Foramen ovale): منفذی در دیواره بین بھیری که اجازه امکان شنت خون از سمت راست به چپ را در رانی تکوین حینی فراهم می‌آورد.

پسین روده (Foregut): بخشی از لوله گوارش اولیه که از بخش دمی خلق، بلافاصله در پروگزیمال حوله ریوی شروع شده و تا دیستال حوله کبدی کشیده می‌شود. این بخش مری، معده، بخشی از دودنوم و همچنین ریمه کبد کیسه صفرا و پانکراس را که از دیپورنیکول‌های لوله گوارش اولیه هستند، می‌سازد.

حفره بیضی (Fossa ovalis): فرورفتگی موجود در سمت راست دیواره بین بھیری این فرورفتگی رانی تشکیل می‌شود که در هنگام تولد دیواره اولیه و ثانویه در مقابل یکدیگر فشرده می‌شوند تا سوراخ بیضی مسدود گردند.

G

گستر و خیری (Gastronchiae): بخش حنار قدامی بدن در تر سته شش چپ حورنگی‌های طرفی حنار بدن در ناحیه شکم که محور به بیرون رنی روده‌ها و برخی از ارگان‌ها از محل نفس می‌شود.

گستر و لایسون (Gastrulation): فرآیند تشکیل سه لایه اولیه از این بلاست که شامل حرکت سلول‌ها از تبار اولیه برای تشکیل استومر و مروتوم است.

لایه‌های رانا (Germ layers): سه لایه اصلی سلولی اکوتوم، مروتوم و استومر که در طی روند گاسترولاسیون به وجود می‌آید. این لایه‌ها سه ساختارهای روپل را پدید می‌آورد.

گومرول (Glomerulus): کلافه مویرگی که در کپسول بومس در انتهای هر یک از لوله‌های پیچیده بزرگ تشکیل می‌شود.

نواحی رانی نساطی خاکسری (Gray ramus communicans): رابط‌هایی که رشته‌های پس‌گانگلیونی سمپاتیک را از گانگلیون‌های نه سمپاتیک به اعصاب نخاعی حمل می‌کند. ناحیه‌های خاکسری در همه سطوح نخاع دیده می‌شود.

حدره بزرگ (Greater omentum): صفاق دو لایه‌ای که از روده بزرگ (امراتر) پشتی تشکیل شده و از خم بزرگ معده به سمت پایین و بر روی روده‌ها کشیده می‌شود. این چادرینه به

دیسک بین مهره‌ای (Intervertebral disc): دیسک بالشتک مانند بین دو مهره مجاور تشکیل که از بخش مرکزی ژلاتینی (نوکلئوس پولپوزوس) و حلقه بیرونی از جنس بافت لیفی (حلقه لیفی)، تشکیل شده است.

استخوان‌سازی داخل غشایی (غشایی) (Intramembranous [membranous] ossification): تشکیل مستقیم استخوان از سلول‌های مزانشیمی مثل استخوان‌های پهن جمجمه.

داخل صفاقی (Intraperitoneal): ارگان‌های آویزان از حفره شکم توسط روده‌بند (مزانترا).

اینترن (Intron): ناحیه‌ای از یک ژن که به پروتئین ترجمه نمی‌شود.

J

پیام‌رسانی جوکستاکرین (Juxtacrine signaling): نوعی پیام‌رسانی سلول به سلول که در آن از پروتئین‌های قابل انتشار استفاده نمی‌شود. سه نوع پیام‌رسانی جوکستاکرین وجود دارد. (۱) یک پروتئین (لیگاند) بر روی سطح سلول که با گیرنده خود بر روی سطح سلول دیگر واکنش می‌دهد؛ (۲) لیگاندهایی در ماتریکس خارج سلولی که از یک سلول ترشح شده و با سلول دیگر واکنش می‌دهد؛ (۳) انتقال مستقیم پیام‌ها از طریق اتصالات شکافدار.

K

کاریوتیپ (karyotype): ساختار کروموزومی یک فرد.

L

شاخ طرفی (Lateral horn): منشأ نورون‌های (ستون حدواسط) دستگاه عصبی سمپاتیک که در ناحیه طرفی قطعات T1 الی L2 نخاع قرار دارد.

سمت‌گزینی (Laterality): وجود طرفین راست و چپ که در هفته سوم تکوین در حین گاسترولاسیون تثبیت می‌شود. بیماران مبتلا به نقص در سمت‌گزینی مانند افرادی که عمدتاً به صورت دوطرفه سمت راستی یا سمت چپی هستند، دارای توالی‌های یک‌طرفه‌شدگی هستند.

کنادوتروپین کوریونی انسانی ترشح می‌شود که ممکن است مهاجم (بدخیم) باشد.

هیدروسفالی (Hydrocephalus): افزایش مقدار مایع مغزی - نخاعی در مغز که باعث افزایش فشار درون جمجمه‌ای می‌شود. این عارضه معمولاً به علت انسداد در مسیر گردش مایع است که غالباً در قنات مغزی سیلویوس مزنسفالون رخ می‌دهد. اگر درزهای جمجمه‌ای بسته نشده باشند، سر کودک بزرگ می‌شود که اگر رفع نشود، اندازه سر خیلی بزرگ می‌شود.

هیپرپلازی (Hyperplasia): افزایش تعداد سلولی.

هیپرتروفی (Hypertrophy): افزایش اندازه یک بخش یا ارگان.

هیپوبلاست (Hypoblast): لایه شکمی صفحه زایای دو لایه‌ای. هیپوبلاست در تشکیل کیسه زرده و مزودرم خارج رویانی شرکت می‌کند اما در تشکیل بافت‌های رویان نقش ندارد. هیپوسپادیاس (Hypospadias): باز شدن پیشابراه در سطح شکمی پنیس یا اسکروتوم.

I

القا (Induction): فرآیندی که در آن یک جمعیت سلولی یا یک بافتی باعث تغییر سرنوشت یک جمعیت سلولی یا بافت دیگر می‌شود. لذا یک سلول القا کننده و سلول دیگر پاسخ دهنده خواهد بود.

کانال اینگوینال (Inguinal canal): مسیر مایلی از بخش تحتانی شکم تا اسکروتوم برای عبور بیضه‌ها. این کانال در جنین‌های مؤنث نیز تشکیل می‌شود.

توده سلول داخلی (Inner cell mass): دسته‌ای از سلول‌ها در یک قطب بلاستوسیست که کل رویان از آن تکوین می‌یابد. **قطعه** اینترماگزیلاری (Intermaxillary segment): این قطعه از برجستگی‌های بینی داخلی تشکیل می‌شود و شامل ناحیه فیلتروم لب بالا، بخشی از فک فوقانی (ماگزایلا) [جایگاه چهار دندان پیشین] و کام اولیه می‌باشد.

ستون حدواسط (Intermediate column): منشأ اجسام سلولی سمپاتیک (سلول‌های شاخ طرفی) در نخاع از T1 تا L2. مزودرم حدواسط (Intermediate mesoderm): لایه‌ای مشتق از مزودرم که در بین لایه‌های مجاور محوری و صفحه جانبی قرار می‌گیرد و مسئول تشکیل بخش اعظم دستگاه ادراری - تناسلی است.

و بافت مغز از طریق یک نقص در جمجمه که معمولاً در ناحیه اکسیپیتال (پس سری) است، رخ می‌دهد.

مروملیا (Meromelia): نبود نسبی یک اندام.

مزنسفالون (Mesencephalon): یکی از سه وزیکل اولیه مغزی که تقسیمات فرعی ندارد.

مزانشیم (Mesenchyme): هر بافت سستی که از سلول‌های شبه فیبروبلاست و ماتریکس خارج سلولی (صرف‌نظر از منشأ سلول‌ها) تشکیل یافته است.

روده‌بند (Mesentery): صفاق دو لایه که بخش‌هایی از لوله گوارش یا سایر احشا را به دیواره بدن و یا به یکدیگر متصل می‌کند. مزانترها مسیر عبور اعصاب، عروق خونی و لنفاتیک‌ها به احشا و از احشاء به جاهای دیگر هستند و از احشا شکم حمایت می‌کنند.

مزودرم (Mesoderm): یکی از سه لایه زایای اصلی که عروق خونی، استخوان، بافت همبند و سایر ساختارها را می‌سازند.

مجاری مزونفریک یا ولفی (Mesonephric or Wolffian ducts): مجاری جمع‌کننده کلیه‌های مزونفریک که در جنین‌های مؤنث ناپدید می‌شوند، اما در جنین‌های مذکر پدیدیم، مجاری وایر، کیسه‌های منی و مجاری انزالی را می‌سازند.

مزونفروز (Mesonephros): کلیه اولیه که لوله‌ها و مجاری را در تواحی سینه‌ای و کمری می‌سازد. قسمت عمده این ساختارها، از بین می‌روند، اما مجرای اصلی (مجرای مزونفریک) و برخی از لوله‌ها به دستگاه تولید مثلی جنس مذکر تمایز می‌یابند.

متانفروز (Metanephros): کلیه نهایی که از مزودرم متانفریک (بلاستمای متانفریک) در ناحیه لگن به وجود می‌آید. متنسفالون (Metencephalon): از بخش سری رومینسفالون (مغز خلفی) به وجود آمده و مخچه و پل مغزی را می‌سازد.

میان روده (Midgut): بخشی از لوله گوارش اولیه که بلافاصله از دیستال جوانه کبدی تا $\frac{2}{3}$ پروگزیمال کولون عرضی کشیده شده است. میان روده بخشی از دئودنوم، ژژونوم، ایلئوم، سکوم (روده کور)، آپاندیس، کولون صعودی و بخشی از کولون عرضی را می‌سازد. در مراحل اولیه تکوین، میان روده قوس اولیه روده‌ای را به همراه شریان مزانتریک فوقانی به عنوان محور قوس می‌سازد. این قوس بعداً در چرخش روده و فتق فیزیولوژیک نافی شرکت می‌کند و توسط مجرای زرده‌ای به کیسه زرده متصل می‌شود.

میتوز (Mitosis): روندی که در آن سلول به دو سلول دختری

مزودرم صفحه جانبی (Lateral plate mesoderm): بافت مشتق از مزودرم که با تقسیم‌شدن به لایه‌های اسپلانکتوپلور (احشایی) و سوماتوپلور (پیکری) ارگان‌ها و حفره بدن را احاطه می‌کند.

مرز سومیتی طرفی (Lateral somitic frontier): مرز بین هر سومیت با لایه جداری مزودرم صفحه جانبی. برخی از سلول‌های میوتوم و اسکروتوم هر سومیت از این مرز مهاجرت کرده و وارد مزودرم صفحه جانبی می‌شود تا با آن بخش دور از محور (abaxial domain) را تشکیل دهد.

توالی یک‌طرفه‌شدگی (Laterality sequences): در هفته سوم تکوین سمت‌های راست و چپ رویان تعیین می‌شود. بیماران دچار نقایص یک‌طرفه‌شدگی که در آنها ارگان‌ها عمدتاً در سمت راست یا چپ قرار گرفته‌اند، مبتلا به توالی یک‌طرفه‌شدگی هستند.

چادرینه کوچک (Lesser omentum): صفاق دو لایه که بخشی از مزانتر شکمی را تشکیل می‌دهد و از کبد تا انتهای پروگزیمال دئودنوم و خم کوچک معده کشیده می‌شود.

کیسه کوچک (Lesser sac): فضای پشت چادرینه کوچک که از طریق سوراخ اپیپلوئیک (وینسلو) با مابقی فضای شکم (کیسه بزرگ) ارتباط دارد.

لیگاند (Ligand): یک مولکول پیام.

M

لایه پوششی (Mantle layer): لایه درونی لوله عصبی که حاوی نورون‌ها (ماده خاکستری) است.

لایه حاشیه‌ای (Marginal layer): لایه محیطی لوله عصبی که حاوی رشته‌های عصبی (ماده سفید) است.

میوز (Meiosis): تقسیمات سلولی در سلول‌های زایا جهت ایجاد گامت‌های نر و ماده. در میوز دو مرحله وجود دارد تا تعداد کروموزوم‌ها از ۴۶ عدد به ۲۳ عدد کاهش یابد.

استخوان‌سازی غشایی (Membranous ossification): فرآیند تشکیل مستقیم استخوان از مزانشیم. این فرآیند از ویژگی‌های استخوان‌های پهن جمجمه است.

مننگوسل (Meningocele): نقص لوله عصبی که در آن کیسه حاوی مننژهای پر از مایع که از طریق یک منفذ در جمجمه یا مهره‌ها به سمت بیرون برجسته شده است.

مننگوانسفالوسل (Meningoencephalocele): فقط مننژها

با همانند تعداد ۴۶ کروموزوم تقسیم می‌شود.

دوقلوهای تک تخمی (Monozygotic twins): دوقلوهایی که از یک تخمک (اووسیت) به وجود آمده‌اند. جداشدن ممکن است در مرحله دو سلولی یا پس از تشکیل صفحه زایا رخ دهد، اما معمولاً پس از تشکیل توده سلولی داخلی اتفاق می‌افتد.

مورفوژن (Morphogen): مولکولی که در دوردست ترشح می‌شود و تمایز سلول‌ها را القا می‌کند. یک مورفوژن مشابه می‌تواند با ایجاد شیب غلظتی بیش از یک نوع سلول را القا کند. ماده مهارکننده مولری (Müllerian inhibiting substance): اصطلاح دیگر هورمون آنتی‌مولرین. این ماده توسط سلول‌های سرتولی تولید می‌شود و باعث ناپدید شدن مجاری مولرین (پارامزوفریک) در جنین‌های مذکر می‌شود.

میلنسفالون (Myelencephalon): از بخش دمی رومبنسفالون (مغز خلفی) تشکیل شده و بصل نخاع را می‌سازد. **میلومننگوسل (Myelomeningocele):** بیرون زدگی مننژها و بافت نخاع از طریق یک نقص در قوس مهره‌ای به نام اسپینا بیفیدا (مهره شکافدار).

میوتوم (Myotome): عضلات ایجاد کننده ناحیه‌ای از سومیت که توسط میوسیت‌های مشتق شده از نواحی شکمی - طرفی و پشتی - داخلی (که در زیر درماتوم قرار می‌گیرند) به وجود می‌آیند. این سلول‌ها در ناحیه کنار محور (primaxial) باقی مانده و عضلات داخلی پشت، عضلات بین‌دنده‌ای و گردن و برخی از عضلات کمر بند شانه‌ای را می‌سازند.

N

نفرون (Nephron): واحد عملکردی کلیه که از لوله‌های خمیده نزدیک و دور، قوس هنله، کپسول بومن و گلومرول تشکیل یافته است.

سلول‌های ستیغ عصبی (Neural crest cells): سلول‌های نوروایی تلیوم که در نوک (ستیغ) چین‌های عصبی تشکیل می‌شوند و سپس به سایر نواحی مهاجرت می‌کنند تا بسیاری از ساختارها از جمله گانگلیون‌های نخاعی، استخوان و بافت همبند صورت، دیواره‌های مسیر خروجی قلب، برخی از گانگلیون‌های اعصاب مغزی، گانگلیون‌های لوله گوارش اولیه (گانگلیون‌های روده‌ای)، ملانوسیت‌ها و غیره را بسازند. این سلول‌ها مستعد تأثیرپذیری از عوامل ترانوژن هستند. این امر نشان‌دهنده علت ابتلای بسیاری از کودکان دچار شکاف‌های صورتی به نقایص

قلبی می‌باشد.

نوروکراتیوم (Neurocranium): بخشی از جمجمه که به صورت یک محافظ برای مغز عمل می‌کند (بخش دیگر جمجمه، ویسروکراتیوم یا صورت است). نوروکراتیوم از دو بخش نوروکراتیوم غشایی یا استخوان‌های پهن جمجمه و نوروکراتیوم غضروفی یا کندروکراتیوم (جمجمه غضروفی) که قاعده جمجمه را می‌سازد، تشکیل شده است.

نورومرها (Neuromeres): قطعات مغز همراه با سومیتومرها. این قطعات در مغز خلفی واضح‌تر هستند و رومبومر نامیده می‌شوند.

سوراخ‌های عصبی (Neuropores): منافذ سری و دمی در لوله عصبی که از زمان آغاز بسته‌شدن چین‌های عصبی تا هنگام بسته‌شدن کامل آنها باز باقی می‌مانند. این سوراخ‌ها در واقع قسمت‌های بسته نشده چین‌ها هستند.

نورولاسیون (Neurulation): فرآیند تغییر شکل صفحه عصبی به لوله عصبی. نورولاسیون در هفته سوم آغاز شده و در روز ۲۸ به پایان می‌رسد. عدم بسته‌شدن چین‌های عصبی منجر به نقایص لوله عصبی از جمله آنسفال و اسپینا بیفیدا می‌شود.

نوتوکورد (Notochord): ستون درازی از سلول‌های خط وسط که بلافاصله در موقعیت شکمی صفحه کفی دستگاه عصبی مرکزی قرار دارد و از هیپوفیز تا انتهای نخاع کشیده شده است. نوتوکورد برای القای صفحه عصبی، بخش شکمی (حرکتی) مغز و نخاع و تغییر بخش اسکروتومی سومیت‌ها جهت ایجاد مهره‌ها، دارای اهمیت است. مولکول اصلی پیام‌رسان برای این پدیده‌ها، SHH است.

نوکلئوزوم (Nucleosome): واحد اصلی ساختار کروماتین که دارای مجموعه‌ای از پروتئین‌های هیستون و تقریباً ۱۴۰ جفت باز DNA است.

نوکلئوس پولپوزوس (Nucleous pulposus): بخش ژلاتینی مرکزی دیسک بین مهره‌ای که از تکثیر سلول‌های نوتوکورد به وجود می‌آید.

O

اومنثال بورس یا کیسه صفاقی کوچک (Omental bursa or lesser peritoneal sac): فضایی در پشت معده که در اثر چرخش روده به وجود می‌آید. این فضا از طریق سوراخ اپی‌پلوئیک (وینسلو) به مابقی حفره صفاق (کیسه بزرگ) وصل

یا اندام که توسط یک بافت همبند به نام استروما در کنار هم قرار گرفته‌اند.

جداری (Parietal): مربوط به دیواره هر حفره.

زاده شدن [وضع حمل] (Parturition): تولد.

مجرای پریکاردی - صفاقی (Pericardioperitoneal canal): ورودی شکم به قفسه سینه در پشت دیواره عرضی که در هنگام تشکیل دیافراگم توسط غشاهای جنبی - صفاقی بسته می‌شود.

رباط‌های صفاقی (Peritoneal ligaments): ضخیم‌شدگی‌های صفاقی متصل‌کننده ارگان‌ها به یکدیگر. برای مثال طحال و کلیه توسط رباط طحالی - کلیوی (lienorenal ligament) و کبد و دئودنوم توسط رباط کبدی - دئودنومی (hepatoduodenal ligament) به یکدیگر متصل شده‌اند. قوس‌های حلقی (Pharyngeal arches): میله‌های مزانشیمی مشتق شده از مزودرم و سلول‌های ستیغ عصبی که به صورت پنج جفت در اطراف حلق تشکیل می‌شوند و تقریباً شبیه آبشش‌های ماهی‌ها هستند. این قوس‌ها از خارج توسط اکتودرم و از داخل توسط مزودرم پوشیده شده‌اند. البته یک سری شکاف‌هایی قوس‌های جفت را از خارج و یک سری بن‌بست‌های آنها را از داخل از یکدیگر جدا کرده‌اند. هیچ ارتباطی بین شکاف‌ها و بن‌بست‌ها وجود ندارد.

شکاف حلقی (Pharyngeal cleft): فرورفتگی پوشیده شده از اکتودرم در بین قوس‌های حلقی در سطح خارجی آنها.

بن‌بست حلقی (Pharyngeal pouch): فرورفتگی پوشیده شده از اندودرم در بین قوس‌های حلقی در سطح داخلی آنها.

فنوتیپ (Phenotype): خصوصیات فیزیکی هر فرد. فوکوملیا (Phokomelia): فقدان نسبی یک اندام (نوعی مرومیلیا) که در آن استخوان‌های دراز وجود ندارند و یا خیلی کوتاه هستند که در نتیجه این حالت دست‌ها و پاها به طرفین تنه متصل شده‌اند.

پلاکود (Placode): ناحیه ضخیم شده‌ای از اکتودرم که گانگلیون‌ها و اندام‌های حسی را می‌سازد. مثل پلاکودهای بینی، گوشی، عدسی و اپی‌برانشیال.

چین‌های جنبی - پریکاردی (Pleuropericardial folds): گسترش‌هایی از جنس مزودرم از دیواره خارجی بدن که در خط وسط به هم می‌رسند و حفرات جنبی و پریکاردی را از هم جدا می‌کنند. این چین‌ها عصب فرینیک را با خود حمل می‌کنند و در تشکیل پریکارد جداري شرکت کرده و پریکارد لیفی را می‌سازند.

می‌شود.

چادرینه (Omentum): چین صفاقی که از معده به کبد (چادرینه کوچک) یا از معده به کولون عرض و فراتر از آن (چادرینه بزرگ) می‌رسد.

امفالوسل (Omphalocele): نقص جدار قدامی بدن در اثر عدم بازگشت قوس‌های روده‌ای بیرون زده (فیزیولوژیک) به حفره بدن در هفته دهم.

ارگان‌زایی (Organogenesis): دورهای از تکوین که پیش‌سازهای اندام‌ها در آن تثبیت می‌شوند و معمولاً از ابتدای هفته سوم تا انتهای هفته هشتم طول می‌کشد. در این زمان ارگان‌ها بیشترین آسیب‌پذیری را دارند و القای اغلب نقایص مادرزادی در این زمان رخ می‌دهد.

غشای دهانی - حلقی (Oropharyngeal membrane): غشایی که در انتهای سری صفحه زایا در اثر اتصال سلول‌های اپی‌بلاست و هیپوبلاست به هم به وجود می‌آید. بعداً این غشا ورودی حفره دهان را می‌پوشاند و با تکوین حلق پاره می‌شود (اصطلاح قدیمی برای این غشاء غشای بوکوفارنژیال [buccopharyngeal membrane] بود).

توده سلول خارجی (Outer cell mass): سلول‌هایی که حفره بلاستوسیست را احاطه کرده و توده سلولی داخلی را می‌پوشانند. این سلول‌ها تروفوبلاست را تشکیل خواهند داد.

P

پیام‌رسانی پاراکرین (Paracrine signaling): نوعی پیام‌رسانی از یک سلول به سلول دیگر که در آن پروتئین‌های ساخته شده توسط یک سلول با انتشار در یک مسافت کوتاه به سلول دیگر می‌رسد.

مجاری پارامزونیفریک یا مولرین (paramesonephric or Müllerian ducts): دو مجرای موازی با مجاری مزونیفریک که از حفره شکم تا دیواره خلفی سینوس ادراری - تناسلی کشیده می‌شوند. این مجاری در جنین مذکر ناپدید می‌شوند اما در جنین مؤنث، رحم، لوله‌های رحم (فالوپ) و بخش فوقانی واژن را می‌سازند.

مزودرم مجاور محوری (Paraxial mesoderm): بافت مشتق از مزودرم در امتداد محور رویان که سومیت‌ها و سومیتومرها را می‌سازد.

پارانشیم (Parenchyma): سلول‌های در حال تمایز یک غده

گودی اولیه (Primitive pit): فرورفتگی موجود در گره اولیه. شیار اولیه (Primitive streak): شیار ایجاد شده در اپی بلاست در انتهای دمی صفحه زایای دو لایه در مرحله رویانی، به طوری که سلول‌های اپی بلاست از طریق آن مهاجرت کرده و در طی گاسترولاسیون، اندودرم و مزودرم را می‌سازند.

سلول‌های زایای بدوی (Primordial germ cells): سلول‌هایی که به اووسیت و اسپرم تمایز می‌یابند. سلول‌های زایای بدوی از جدار کیسه زرده به ستیغ‌های تناسلی مهاجرت می‌کنند.

زائیده واژینالیس (Processus vaginalis): بیرون‌زدگی صفاقی که جلوی بیضه در کانال اینگوینال طی مسیر می‌کند. این زائیده هنگامی که به اسکروتوم می‌رسد، از حفره شکم جدا شده و تونیکا واژینالیس بیضه را می‌سازد. اگر این زائیده از صفاق جدا نشود، به صورت مسیری برای فتق روده از این مجرا به داخل اسکروتوم در می‌آید و باعث ایجاد فتق اینگوینال (غیرمستقیم) تشکیل می‌شود.

پروکتودئوم (Proctodeum): حفره‌ای که توسط اکتودرم پوشیده شده و برای ساخت $\frac{1}{3}$ تحتانی مجرای مقعدی، اینواژینه می‌شود. این ناحیه در ابتدا توسط غشای مقعدی (که زمانی بخش خلفی غشای کلوک بود) از بقیه مجرای مقعدی جدا می‌شود، سپس پاره می‌شود تا ارتباطی بین دو بخش مجرای ایجاد بکند.

ناحیه پیشرفت (Progress zone): جمعیت تکثیر یابنده سلول‌های مزانشیمی بلافاصله در زیر ستیغ اکتودرمی رأسی (AER). با پیام‌رسانی AER، FGFs باعث بقای ناحیه پیشرفت و تحریک رشد پروگزیمال - دیستال اندام می‌شود.

ناحیه پیش‌برنده (Promotor region): منطقه‌ای در یک ژن معمول که برای آغاز رونویسی به RNA پلیمراز متصل می‌شود. پرونفروز (Pronephros): کلیه اولیه که چندین لوله غیرعملکردی از بین رونده در ناحیه گردن تشکیل می‌دهد.

پروزنسفالون (Prosencephalon): یکی از سه وزیکل مغزی که تلنسفالون و دینسفالون را می‌سازد.

دو جنسی کاذب (Pseudohermaphrodite): افرادی که جنسیت ژنوتیپی آنها توسط ویژگی فنوتیپی جنسیت دیگر پوشش داده می‌شود. به طور اغلب سودوهرمافرودیت (دو جنسی کاذب) مؤنث به دلیل ناهنجاری در غدد فوق‌کلیوی (هپیروپلازی فوق‌کلیوی مادرزادی [CAH]) و

چین‌های جنبی - صفاقی (Pleuroperitoneal folds): گسترش‌هایی از جنس مزودرم که از دیواره بدن به سمت دیواره عرضی و مزانتر مری کشیده می‌شود و مجاری پریکاردی - صفاقی را هنگام تشکیل دیافراگم می‌بندند.

پلی‌داکتیلی (Polydactyly): وجود انگشتان اضافی. صفحه پره‌کوردال (Prechordal plate): مجموعه‌ای از سلول‌های مزودرمی که در بین غشای دهانی - حلقی و انتهای سری نوتوکورد قرار دارد. این سلول‌ها بخشی از اولین سلول‌های عبورکننده از شیار اولیه را تشکیل می‌دهند و برای القای مغز قدامی با استفاده از SHH (به عنوان یک مولکول پیام‌رسان) دارای اهمیت هستند.

ناحیه قلبی اولیه (primary heart field [PHF]): سلول‌های پیش‌ساز قلب که از طریق شیار اولیه مهاجرت کرده و در لایه احشایی مزودرم صفحه جانبی به صورت یک نمای نعل اسبی شکل در ناحیه سری صفحه عصبی آرایش می‌یابند. این سلول‌ها با تشکیل لوله قلبی باعث ایجاد دهلیزها، بطن چپ و بطن راست می‌شوند.

قوس روده‌ای اولیه (Primary intestinal loop): قوسی که در اطراف شریان مزانتریک فوقانی توسط میان روده ایجاد می‌شود. این قوس همزمان با بیرون‌زدگی (فتق) به داخل ناف در هفته ششم چرخیده و دراز می‌شود. سپس با شروع هفته دهم و شروع به بازگشت به دورن شکم به رشد و چرخش خود ادامه می‌دهد.

کام اولیه (Primary palate): توسط برآمدگی‌های بینی داخلی به عنوان بخشی از قطعه اینترماگزیلاری، تشکیل می‌شود. کام اولیه با کام ثانویه ادغام می‌شود.

بخش مجاور محوری (Primaxial domain): ناحیه‌ای از مزودرم در اطراف لوله عصبی که حاوی سلول‌های مشتق از سومیت (مزودرم کنار محوری) است.

حفره اولیه بدن (Primitive body cavity): با بسته شدن جدار قدامی بدن به وجود می‌آید که از ناحیه گردنی تا لگن امتداد دارد. این حفره توسط دیافراگم به حفرات قفسه سینه و صفاق و توسط چین‌های جنبی - پریکاردی به حفرات جنب و پریکارد تقسیم می‌شود.

گره اولیه (Primitive node): بخش برآمده در اطراف انتهای سری شیار اولیه که "سازمان دهنده" نامیده می‌شود. دلیل این نامگذاری تنظیم فرآیندهای مهمی از جمله سمت‌گزینی و تشکیل نوتوکورد توسط آن است.

قلبی و تنه شریانی) شرکت می‌کنند.

کام ثانویه (Secondary palate): از زواید ماگزیلاری قوس حلقی اول ایجاد شده و شامل کام نرم و کام سخت می‌شود. کام ثانویه در جلو به کام اولیه متصل می‌شود.

دیواره اولیه (Septum primum): اولین دیواره‌ای که از سقف دهلیز مشترک به سمت پایین رشد می‌کند و در ساخت دیواره بین دهلیزی شرکت می‌کند. قبل از اتصال این دیواره با بالشتک‌های اندوکاردی دهلیزی - بطنی، مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده یک سوراخ جدید در آن ایجاد می‌کند تا ارتباط بین دو دهلیز برقرار بماند. این دیواره، دریچه سوراخ بیضی را تشکیل خواهد داد.

دیواره ثانویه (Septum secundum): دیواره دومی که از سقف دهلیز مشترک به پایین و به سمت بالشتک‌های اندوکاردی دهلیزی - بطنی رشد می‌کند. این دیواره هرگز با بالشتک‌ها تماس برقرار نمی‌کند، به طوری که یک سوراخ مایل که همان سوراخ بیضی است، بین دیواره ثانویه و دیواره اولیه تشکیل می‌شود و اجازه شنت خون از دهلیز راست به چپ را در هنگام تکوین جنین می‌دهد. در هنگام تولد این سوراخ به دنبال فشرده‌شدن دیواره اولیه به دیواره ثانویه بسته می‌شود و الگوی گردش خون پس از تولد، تبیین می‌شود.

دیواره عرضی (Septum transversum): بافت مزودرمی که در ابتدا در سمت سری قلب قرار دارد ولی بعداً با چین‌خوردگی سری رویان بین قلب و ساقه اتصالی قرار می‌گیرد. دیواره عرضی تاندون مرکزی دیافراگم، بافت همبند کبد و مزانتر شکمی را می‌سازد.

آینه‌ای قرارگرفتن احشا (Situs inversus): معکوس‌شدگی کامل چپ و راست ارگان‌ها در قفسه سینه و شکم.

مزودرم پیکری [جداری] (somatic [parietal] mesoderm): لایه‌ای از مزودرم صفحه جانبی که همراه با اکتودرم است. این لایه جنب جداری، صفاق جداری و غیره را می‌سازد.

سوماتوپلور (Somatopleure): ترکیب لایه جداری (سوماتیک) مزودرم صفحه جانبی و اکتودرم مجاور آن.

سومیت‌ها (Somites): توبی‌های اپی‌تلیالی سلول‌ها که به صورت جفت‌های قطعه‌ای در امتداد لوله عصبی، از مزودرم کنار محوری تشکیل می‌شوند. سومیت‌ها به مهره‌ها، عضلات پشت و دیواره بدن و درم پوست تمایز می‌یابند.

سومیتومرها (Somitumeres): مجموعه‌های سلولی قطعه‌ای

سودوهرمافرودیت مذکر به علت سندرم عدم حساسیت به آندروژن (AIS) [که باعث می‌شود ارگان‌های تناسلی خارجی به دی‌هیدروتستوسترون پاسخ ندهند] به وجود می‌آید.

R

بن‌بست راتکه (Rathke's pouch): بیرون‌زدگی اکتودرم از سقف حفره دهان که بخش قدامی هیپوفیز (آدنوهیپوفیز) را می‌سازد.

بن‌بست راست روده‌ای - رحمی [بن‌بست دوگلاس] (Rectouterine pouch [Douglas pouch]): فرورفتگی بین واژن و رکتوم. این محل شایع‌ترین محل بارداری نابجا در حفره صفاقی است (شایع‌ترین محل همه بارداری‌های نابجه‌ا، ناحیه آمپول لوله رحم است).

جسمک کلیوی (Renal corpuscle): ترکیب کپسول بومن و یک گلومرول.

خلف صفاقی (Retroperitoneal): قرار گرفته در خلف صفاق.

رومبانسفالون (Rhombencephalon): یکی از سه وزیکل اولیه مغزی که متانسفالون و میلانسفالون را می‌سازد.

رومبومر (Rhombomere): یکی از هشت قطعه‌ای که در رومبانسفالون تشکیل می‌شود و در تکوین هسته‌های اعصاب مغزی شرکت می‌کند و باعث تشکیل سلول‌های ستیغ عصبی که به قوس‌های حلقی مهاجرت می‌کنند، می‌شود.

رباط گرد کبد (Round ligament of the Liver): از ورید نافی مسدود شده در لبه آزاد رباط داسی شکل ایجاد می‌شود.

S

اسکافوسفالی (Scaphocephaly): نوعی کرانیوسینوستوزیس که در آن درز سائیتال زودتر بسته شده و سر دراز و باریک می‌شود.

اسکلروتوم (Sclerotome): بخش شکمی - داخلی هر سومیت که مهره‌ها را می‌سازد.

ناحیه قلبی ثانویه (secondary heart field [SHF]): گروهی از سلول‌ها در لایه احشایی مزودرم صفحه جانبی در زیر کف بخش خلفی حلق. با نقش تنظیم‌کنندگی سلول‌های ستیغ عصبی که به ناحیه SHF مهاجرت می‌کنند، سلول‌های این ناحیه در تشکیل بطن راست و مجرای خروجی قلب (مخروط

سورفاکتانت (Surfactant): فسفولیپیدی که توسط سلول‌های آلوئولار نوع II ساخته می‌شود و کشش سطحی در آلوئول‌ها را کاهش می‌دهد که برای انجام تنفس ضروری است. تولید سورفاکتانت تا انتهای ماه ششم آغاز نمی‌شود و لذا زنده نگه داشتن نوزادان نارس که قبل از این زمان متولد می‌شوند، مشکل است.

درز (Suture): نواری‌های باریکی از بافت همبند که استخوان‌های پهن جمجمه را از هم جدا کرده و باعث بر روی هم لغزیدن (molding) استخوان‌های جمجمه در حین عبور نوزاد از کانال زایمان می‌شود. درزها امکان رشد مغز را نیز فراهم می‌آورند.

تنه‌های سمپاتیک (Sympathetic trunks): مجموعه‌های جفت گانگلیون‌های سمپاتیک که در دیواره خلفی بدن در سمت خارج ستون مهره‌ها قرار گرفته‌اند. این تنه‌ها گاهی اوقات زنجیره گانگلیونی سمپاتیک نیز نامیده می‌شوند.

سین‌سیشیوتروفوبلاست (Syncytiotrophoblast): لایه چند هسته‌ای بیرونی تروفوبلاست که به اندومتر رحم تهاجم می‌کند.

سین‌داکتیلی (Syndactyly): جوش خوردن یک یا چند انگشت به هم.

سندرم (Syndrome): دسته‌ای از اختلالات که با هم اتفاق می‌افتند و علت شناخته شده‌ای دارند. مثل سندرم داون و سندرم جنین الکلی (FAS).

T

تلنسفالون (Telencephalon): از سری‌ترین بخش پروزنسفالون (مغز قدامی) پدید آمده و نیمکره‌های مغزی را می‌سازد.

تراتوژن (Teratogen): عاملی که باعث ایجاد نقایص مادرزادی می‌شود مثل یک دارو یا سم محیطی.

تراتولوژی (Teratology): علمی که به مطالعه منشأ، علل و پیشگیری از نقایص مادرزادی می‌پردازد.

تراتوما (Teratoma): توموری که دارای مشتقاتی از هر سه لایه زایا است. این تومورها ممکن است از بقایای شیار اولیه یا سلول‌های زایایی که مهاجرت موفق به سستیغ‌های گنادال نداشته‌اند، منشأ گرفته باشند. شایع‌ترین انواع آنها، تراتوم‌های دمی هستند که در ناحیه کفل دیده می‌شوند.

مجرای تیروگلوئال (Thyroglossal duct): مجرای که در

با آرایش سست با منشأ مزودرم کنار محوری در ناحیه سری. سومیتومرها عضلات و استخوان‌های صورت و جمجمه را می‌سازند.

Sonic hedgehog (SHH): پروتئین ترشحی که به عنوان شکل دهنده (مورفوژن) در چندین منطقه رویان از جمله اندام‌ها، سومیت‌ها و تشکیل لوله گوارش اولیه و به عنوان تبیین کننده خط وسط دستگاه عصبی مرکزی عمل می‌کند.

اسپینا بیفیدا (Spina bifida): نقص لوله عصبی که در آن تکوین ناقص قوس‌های مهره‌ای با یا بدون نقایص لوله عصبی صورت گرفته است. اگر تنها مهره‌ها درگیر شوند، این نقص اسپینا بیفیدای مخفی نامیده می‌شود، چرا که معمولاً پوست روی آن را پوشانیده و از سطح دیده نمی‌شود. اگر لوله عصبی نیز درگیر شود، نقص حاصل اسپینا بیفیدای کیستی نامیده می‌شود. از ۷۰ درصد این نقایص با مصرف ۴۰۰ میکروگرم اسید فولیک از ۲-۳ ماه قبل از بارداری و ادامه مصرف آن در دوران بارداری می‌توان پیشگیری نمود.

عقدۀ نخاعی یا عقدۀ ریشه پستی (Spinal ganglion or dorsal root ganglion): گانگلیونی که از سلول‌های سستیغ عصبی مشتق می‌شود. این گانگلیون در خارج از نخاع قرار دارد و محل اجسام سلولی نورون‌های حسی اعصاب نخاعی است. عصب نخاعی (Spinal nerve): عصبی که از به هم پیوستن ریشه‌های پستی و شکمی در هر سوراخ بین مهره‌ای تشکیل می‌شود.

مزودرم احشایی (Splanchnic [visceral] mesoderm): بخشی از مزودرم صفحه جانبی که همراه با اندودرم جنب احشایی، صفاق احشایی و غیره را می‌سازد.

اعصاب احشایی (Splanchnic nerves): رشته‌های پیش‌گانگلیونی سمپاتیک ه پاراسمپاتیک در قفسه سینه (اعصاب احشایی بزرگ [T5-T9]، کوچک [T10, T11] و کوچکتر [T12]؛ سمپاتیک)، ناحیه کمر (اعصاب احشایی کمری [L1, L2]؛ سمپاتیک) و ناحیه لگن (اعصاب احشایی لگنی [S2-S4]؛ پاراسمپاتیک).

اسپلانکونپلور (Splanchnopleure): ترکیب لایه احشایی مزودرم صفحه جانبی با لایه اندودرمی مجاور.

تنگی (Stenosis): باریک شدگی یک کانال یا منفذ.

دهان اولیه (Stomodeum): حفره دهان اولیه که توسط اکتودرم پوشیده شده و توسط غشای دهانی - حلقی که بعداً پاره می‌شود، از حلق جدا می‌گردد.

استروما (Stroma): بافت همبند غدد.

داسی شکل) و از کبد تا معده و دئودنوم (چادرینه کوچک) کشیده شده است.

شاخه اولیه شکمی (Ventral primary ramus): شاخه شکمی عصب نخاعی که به عضلات اندام و تنه به جز عضلات داخلی (حقیقی) پشت [عضلات داخلی پشت توسط شاخه اولیه پشتی عصب دهی می‌شوند] عصب دهی می‌کند. ریشه شکمی (Ventral root): رشته‌های حرکتی که از سلول‌های شاخ شکمی نخاع وارد عصب نخاعی می‌شوند. احشایی (Visceral): مرتبط با ارگان‌های بدن. ویسروکرانیوم (Viscerocranium): بخشی از جمجمه که شامل استخوان‌های صورت است (بخش دیگر جمجمه، نوروکرانیوم نام دارد).

مجرای زرده‌ای (Vitelline duct): ارتباط بین کیسه زرده و قوس روده‌ای اولیه میان روده از طریق ساقه ارتباط دهنده (اتصال). تحلیل نرفتن این مجرا باعث ایجاد فیستول و دیورتیکول (دیورتیکول مکل) از روده کوچک به ناف می‌شود.

W

شاخه‌های ارتباطی سفید (White rami communicantes): رابط‌هایی که رشته‌های پیش‌گانگلیونی سمپاتیک را از اعصاب نخاعی به تنه‌های سمپاتیک منتقل می‌کنند. این شاخه‌ها فقط در سطوح T1 الی L2 وجود دارند.

Y

کیسه زرده (Yolk sac): ساختاری که در موقعیت شکمی صفحه زایای دولایه‌ای قرار دارد و از هایپوبلاست مشتق شده است. کیسه زرده محل منشأ اولین سلول‌های خونی است و از طریق مجرای زرده‌ای تا مراحل آخر تکوین به میان روده متصل باقی می‌ماند.

Z

ناحیه فعالیت قطبی (Zone of polarizing activity): [ZPA]: جمعیتی از سلول‌های مزودرمی در کنار خلفی اندام در مجاورت ستیغ اکتودرمی رأسی (AER) که الگوی قدامی - خلفی اندام‌های فوقانی و تحتانی را تنظیم می‌کنند.

طول مسیر مهاجرت تیروئید در خط وسط از سوراخ کور در زبان تا گردن ایجاد می‌شود.

دیواره نایی - مروی (Tracheoesophageal septum): دیواره‌ای که نای را از لوله گوارش جدا می‌کند.

عوامل رونویسی (Transcription factors): پروتئین‌هایی که دارای مناطق متصل‌شونده به DNA هستند و بیان ژن‌های پایین دست را تنظیم می‌کنند.

تروفوبلاست (Trophoblast): لایه سلولی بیرونی که بلاستوسیت را احاطه کرده و بافت‌های جفتی از آن منشأ می‌گیرند.

U

اوراکوس (Urachus): باقی مانده تحلیل رفته آلانتوئیس از سطح شکمی سینوس ادراری - تناسلی تا ناف که به طور معمول به یک طناب لیفی تبدیل شده و رباط ناف میانی را می‌سازد. گاهی اوقات ممکن است اوراکوس باز باقی بماند و فیستول یا کیست اوراکال را ایجاد کند.

ستیغ ادراری - تناسلی (Urogenital ridge): برآمدگی دوطرفه پوشیده از اپی‌تلیوم از جنس مزودرم حدواسط که در نواحی سینه‌ای تحتانی و کمری وجود دارد و کلیه‌های مزونفریک و گنادها را می‌سازد.

دیواره ادراری - راست روده‌ای (Urorectal septum): توده مزودرمی گوه‌ای شکل که به سمت پایین و بین روده خلفی و سینوس ادراری - تناسلی اولیه رشد می‌کند و تا حدی این دو ساختار را از هم جدا می‌کند. انتهای دمی این دیواره جسم میان‌دوراهی (پرینه‌آل) را می‌سازد.

بن‌بست رحمی - مثانه‌ای (Uterovesical pouch): فرورفتگی بین واژن و مثانه.

عصب نخاعی (Spinal nerve): عصبی که از به هم پیوستن ریشه‌های پشتی و شکمی در هر سوراخ بین مهره‌ای تشکیل می‌شود.

V

واسکولوژنزیس (Vasculogenesis): تشکیل عروق خونی از جزیای خونی به صورت درجا.

مزانتیر شکمی (Ventral mesentery): صفاق دولایه که از دیواره عرضی مشتق شده و از کبد تا دیواره شکمی بدن (رباط



آ

آترزی و استنوزیس روده، ۳۰۴
آترزی و استنوزیس روده، ۳۱۰
آزواسپرمی، ۶۷
اکرومگالی، ۱۹۹
آمیوبلاست، ۷۶
آمیوستنزیس، ۱۸۱
آمیون و طناب نافی، ۱۵۵
آمینوبوتیریک اسید، ۲۷
آنسفال، ۱۰۹

الف

ابرخانواده $TGF-\beta$ ، ۲۵
اپی تریکوم، ۴۵۱
اپیدرم، ۴۵۱
اپی سپادیاس، ۳۴۱
اتاقک خلفی، ۴۴۳
اتصال دهنده، ۱۹
اتصال سوراخ‌دار، ۲۴
اتصال متناوب، ۲۲
اثرگذاری ژنی، ۳۱
اجسام قطبی، ۳۷
ارگان کورتی، ۴۲۸
ارگان ماریپیچی کورتی، ۴۲۸
اریترو بلاستوز جنینی و هیدروپس جنینی، ۱۵۴
اسپرماتوزون، ۵۱
اسپرماتوژنزیس، ۵۱
اسپرماتوگونیوم، ۵۱
اسپرماتیدهای هاپلوئید، ۵۲
اسپرمیوژنزیس، ۵۴
اسپینا بیفیدا، ۱۰۹، ۳۹۵
استخوانچه‌ها، ۴۳۲
استیگما، ۵۹

اسکلروتوم، ۲۰۴

اسیدرتینوئیک، ۱۰۵
اصول تراتولوژی، ۱۷۱
اعصاب مغزی، ۴۱۸
اعصاب نخاعی، ۳۹۲
افزایش ناگهانی LH، ۵۷
اکتوبی قلب، ۱۳۳
اکتودرم، ۱۰۲
اکتین، ۲۴
آگزون، ۱۹
آگزون‌ها، ۳۰
القاء کننده، ۲۲
القاء و تشکیل ارگان، ۲۲
الگوی شکل‌گیری عضلات، ۲۰۸
الیکوزواسپرمی، ۶۷
امبریوبلاست، ۶۸
امفالوسل، ۱۳۳، ۳۰۸
انتقال آنتی‌بادی‌های مادری، ۱۵۳
انتقال اووسیت، ۶۰
انتقال هسته‌پیکری، ۷۰
اندودرم، ۱۰۲
اندومتر، ۷۲
انواع ناهنجاری‌ها، ۱۶۶
اوتریکل و کانال‌های نیم‌دایره، ۴۳۱
اوتریکول، ۴۲۸
اولین قوس حلقی، ۳۵۳
اووسیت نهایی، ۶۴
اووسیت‌های اولیه، ۳۵
اووگونیوم‌ها، ۴۷
ایزوفرم‌های اتصالی، ۲۲
ایمونوگلوبولین‌های G مادری، ۱۵۴
اینترون، ۱۹
اینترون‌ها، ۳۰
اینترگرین، ۲۴

ب

بافت تیروئید نابه‌جا، ۳۶۹
بخش سیتوپلاسمی، ۲۳
بخش غنیه‌ای شبکه‌ای، ۴۴۰
بخش مزگانی شبکه‌ای، ۴۴۰
بخش هومو، ۱۲۲
بدشکلی‌ها، ۱۶۷
برگشت قوس‌های بیرون زده، ۳۰۵
برونش‌ها، ۲۷۹
برهم‌کنش‌های جوکستاکرین، ۲۳
بلاستوسل، ۶۸
بلاستوسیست، ۶۸
بلوغ ریه‌ها، ۲۸۱
بن‌بست دوگلاس، ۸۲
بن‌بست‌های حلقی، ۳۵۵
بیضه‌ها، ۳۲۹
بیماری مادر، ۱۷۸
بیماری‌های تکوین جنسی، ۳۴۳

پ

پارگی زودرس غشاها، ۱۵۷
پاسخ‌دهنده، ۲۲
پانکراس، ۳۰۰
پروتئوگلیکان‌ها، ۲۴
پروتئین‌های هیستون، ۱۹
پروتئین‌های WNT، ۲۵
پروتئین‌های hedgehog، ۲۵
پروزنسفالون، ۳۸۴، ۴۰۳
پرونفرز، ۳۱۶
پریمتر، ۷۲
پسین روده، ۲۸۶، ۳۱۲
پلاکودهای عدسی، ۱۰۷
پلاکودهای گوش، ۴۲۸
پنتالوژی کانترل، ۱۳۳

جهش مغلوب، ۴۵
جهش‌های ژنی، ۴۵

ج

چربی سفیدی، ۱۴۳
چرخش میان روده، ۳۰۴
چرخه تخمدانی، ۵۷
چرخه‌های جنسی، ۵۷
چین‌های عصبی، ۱۰۵

ح

حاملگی تخمدانی اولیه، ۸۲
حاملگی خارج رحمی، ۸۲
حاملگی نابجا، ۸۲
حرکات تنفسی، ۲۸۳
حفرات بینی، ۳۷۹
حفره آمنیون، ۷۶
حفره صماخی، ۴۳۲
حلزون، ۴۲۸
حلزونی، ۴۳۱
خنجره، ۲۷۹

خ

خاموش کننده، ۲۰
خانواده اکتیوین، ۲۵
خانواده پرزدار، ۲۵
خطاهای مادرزادی متابولیسم، ۴۶
خوشه‌های هومئوتیک، ۱۲۲
خون و عروق خونی، ۱۱۶

د

دئونوم، ۲۹۴
داروهای روان گردان، الکل و سیگار، ۱۷۶
داکسی ریبونوکلیئیک اسید، ۳۴
دررفتگی مادرزادی لگن، ۲۲۴
درزها، ۱۹۲
درم، ۴۵۲
درمان جنین، ۱۸۴
دریچه‌های دهلیزی - بطنی، ۲۴۳
دریچه‌های نیم‌هلالی، ۲۵۶
دستگاه ادراری، ۳۱۶

تقویت کننده‌ها، ۲۰
تکامل بیشتر تروفوبلاست، ۹۶
تکای خارجی، ۴۹
تکای داخلی، ۴۹
تکای فولیکولی، ۴۹
تکوین، ۳۳
تکوین جنین، ۱۴۱
تکوین سینوس وریدی، ۲۳۵
تکوین عروق، ۲۵۷
تکوین قشر مغز، ۴۰۸
تلنسفالون، ۴۰۶
تمايز سلولی، ۳۳
تمايز سومیت‌ها، ۱۱۲
تنظیم مولکولی القای کبد، ۳۰۰
تنظیم مولکولی تکامل عضلانی، ۲۰۸
تنظیم مولکولی تکوین اندام‌ها، ۲۱۷
تنظیم مولکولی تکوین قلب، ۲۳۲
تنظیم مولکولی تکوین کلیه، ۳۲۰
تنظیم مولکولی تکوین لوله گوارش، ۲۸۶
تنظیم مولکولی تکوین مغز، ۴۱۱
تنگی پیلور، ۲۹۹
توکسوپلاسموزیس، ۱۷۳
تولد پیش از موعد، ۱۶۳
تولید هورمون، ۱۵۵
تیغه قاعده‌ای، ۲۴

ج

جام بینایی، ۴۳۹
جایگاه آغاز ترجمه، ۲۰
جایگاه آغاز رونویسی، ۲۰
جریان خون جفت، ۱۵۲
جسم زجاجیه، ۴۴۳، ۴۴۵
جسم زرد، ۶۰
جسم زرد حاملگی، ۶۱
جسم سفید، ۶۰
جسم قطبی، ۶۴
جسم مخطط، ۴۰۷
جسم مزگانی، ۴۳۹، ۴۴۰
جعبه TATA، ۲۰
جفت رسیده، ۱۵۲
جمعده، ۱۸۹
جمعده نوزاد، ۱۹۲
جوانه ریه، ۲۷۷
جهش غالب، ۴۵

پوست، ۴۵۱
پیام‌رسانی پاراکرین، ۲۳
پیام‌رسانی جوکستاکرین، ۲۳
پیام‌رسانی سلولی، ۲۳
پیش‌هسته‌نر، ۶۴
پیشین روده، ۲۸۶، ۲۹۱

ت

تنوری کروموزومی توارث، ۳۴
تالاموس، ۴۰۴
تبادل گازها، ۱۵۳
تبادل متقاطع، ۲۵
تخم، ۳۳
تخمدان، ۳۳۱
تخمک‌گذاری، ۵۹
تخم‌های غیرطبیعی، ۷۰
تراژوم‌ها، ۳۳
تروفوبلاست، ۶۸
تریزومی ۲۱، ۴۰
تریزومی ۱۸، ۴۱
تریزومی ۱۳، ۴۱
تزریق داخل سیتوپلاسمی اسپرم، ۶۷
تسهیم، ۶۷
تشعشعات، ۱۷۳
تشعشعات یون‌زا، ۱۷۳
تشکیل اووسیت، ۴۰
تشکیل پلاستوسیت، ۶۸
تشکیل حفره بدن، ۱۳۰
تشکیل دستگاه هدایتی قلب، ۲۵۶
تشکیل دهلیز چپ و ورید ریوی، ۲۳۹
تشکیل دیافراگم، ۱۳۷
تشکیل دیواره در بطن‌ها، ۲۵۰
تشکیل دیواره در تنه شریانی و مخروط قلبی، ۲۴۳
تشکیل دیواره در دهلیز مشترک، ۲۳۸
تشکیل دیواره در کانال دهلیزی - بطنی، ۲۴۲
تشکیل دیواره‌های قلبی، ۲۳۶
تشکیل قوس قلبی، ۲۳۰
تشکیل نوتوکورد، ۸۶
تشکیل و موقعیت لوله قلبی، ۲۲۹
تغییرات جفت در پایان بارداری، ۱۵۸
تغییرات در تروفوبلاست، ۱۴۶
تغییرات موقعیت نخاع، ۳۹۳
تقسیمات لوله گوارش، ۲۸۶

دستگاه تناسلی، ۳۲۷
دستگاه تناسلی خارجی، ۳۴۰
دستگاه داخل رحمی، ۶۶
دستگاه دفعی، ۳۱۹
دستگاه عصبی پاراسمپاتیک، ۴۲۱
دستگاه عصبی خودکار، ۴۱۸
دستگاه عصبی سمپاتیک، ۴۱۸
دستگاه عصبی مرکزی، ۲۸۴
دستگاه لنفاوی، ۲۷۳
دستگاه وریدی، ۲۶۵
دستگاه‌های کلیوی، ۳۱۶
دسینوای قاعده‌ای، ۱۴۹
دکستروکاریدی، ۲۳۴
دنلان‌ها، ۳۷۹
دنده‌ها و استرنوم، ۲۰۲
دوره رویانی، ۱۰۲
دوقلوهای تک تخمی، ۱۵۸
دوقلوهای دو تخمی، ۱۵۸
دوک میتوزی، ۳۴
دهلیزی، ۴۳۲
دیابت، ۱۷۸
دیپلوئید، ۳۸
دیس پلازی اسکلتی، ۱۹۶
دیس پلازی تاناتوفور، ۱۹۸
دیس ژنزی گنادی، ۴۲
دینسفالون، ۴۰۳
دیورتیکولوم تنفسی، ۲۷۷

۹۳ رشد صفحه رویانی،
۲۱۲ رشد و تکوین اندام‌ها،
روز سیزدهم، ۸۱
روز نهم، ۷۶
روزهای یازدهم و دوازدهم، ۷۷
روز هشتم، ۷۶
روش‌های جلوگیری از بارداری، ۶۵
رومبسنفالون، ۳۸۴
رونویسی ژن‌ها، ۱۹
ریه‌ها، ۲۷۹

ز
زایمان، ۱۶۳
زبان، ۳۶۶

زمان تولد، ۱۴۴

ژ

ژنوم، ۱۹
ژن ها، ۱۹
ژن های هومئوباکس، ۱۰۵
ژن RNA هسته ای، ۲۱

س

ساختار جفت، ۱۵۰
ساکول، ۴۲۸
سانترومر، ۳۴
سایر تنظیم کننده های بیان ژن، ۲۱
سایر عفونت های ویروسی و هیپر ترمی، ۱۷۲
سخت شامه، ۴۴۵
سر خجه، ۱۷۲
سرکوب رونویسی با متیلاسیون DNA، ۲۰
سلول مویی بیرونی، ۴۳۱
سلول مویی درونی، ۴۳۱
سلول های بنیادی بالغ، ۷۰
سلول های بنیادی رویانی، ۷۰
سلول های پشتیبان، ۵۱
سلول های پیش نوتوکوردی، ۸۶
سلول های دسیدوایی، ۱۴۹
سلول های زایای بدوی، ۳۳، ۴۷
سلول های ستیغ عصبی، ۱۰۵، ۱۹۴
سلول های سرتولی، ۵۱
سلول های فولیکولی، ۴۷
سلول های گرانولوزا، ۴۹
سلول های گلیال، ۳۹۰
سندرم آلژیل، ۲۹
سندرم انگل من، ۴۴
سندرم پرادر-ویلی، ۴۴
سندرم ترنر، ۴۲
سندرم داون، ۴۰
سندرم شکم آلمانند، ۲۰۹
سندرم کلاین فلتز، ۴۱
سندرم X سه گانه، ۴۲
سندرم X شکننده، ۴۵
سوراخ پیشین، ۳۷۴
۷ سومیتومر، ۲۰۴
سیتوس آمبیگوس، ۹۴
سیتوس اینورسوس، ۹۴

سیتوس سولیتوس، ۹۴
سیتومگالوویروس، ۱۷۲

شبکه کورونیدی، ۴۰۷
شبکیه، ۴۳۹
شبیه سازی درمانی، ۷۰
شریان زردهای ونافی، ۲۶۲
شریان مرکزی شبکیه، ۴۴۵
شریان های کرونری، ۲۶۵
شریان هیالوئید، ۴۳۹
شکاف مشیمیه ای، ۴۴۵
شکاف های حلقی، ۳۵۹
شکاف های صورت، ۳۷۵
شکل گیری محورهای بدن، ۹۰
شنیلن، ۴۳۵
شیپور استاش، ۴۳۲

ص

صفحه بالی، ۴۰۴
صفحه پره کوردال، ۸۶
صلیبیه، ۴۴۲
صورت، ۳۶۹

ط
طاقچه‌های کامی، ۳۷۴
طبل گوش یا پرده صماخ، ۴۳۴

ع

عامل توانش، ۲۲
عامل رشد فیبروبلاست، ۲۵
عدسی، ۴۴۲
عدم انفصال، ۳۸
عصب بینایی، ۴۴۵
عصب دهی عضلات اسکلر محوری، ۲۰۷
عضلات اسکلری مخطط، ۲۰۴
عضلات اسکلری و تاندون ها، ۲۰۸
عضلات اندام ها، ۲۰۸، ۲۱۶
عضلات سر، ۲۰۸
عضله صاف، ۲۱۰
عضله قلبی، ۲۱۰

ق

گامتوزنزیس، ۳۳
گامت‌های غیرطبیعی، ۵۵
گردش خون جنینی، ۲۷۰
گردش خون قبل و بعد از تولد، ۲۷۰
گلیابلاست‌ها، ۳۹۰
گلیکوپروتئین‌ها، ۲۴
گنادوتروپین‌ها، ۵۷
گنادها، ۳۲۹
گوش خارجی، ۴۳۴
گوش داخلی، ۴۲۸
گوش میانی، ۴۳۲
گونه‌های اتصال، ۲۲

ل

لاله‌گوش، ۴۳۴
لامینین، ۲۴
لانه‌گزینی غیرطبیعی، ۸۱
لایه‌اپی‌بلاست، ۷۶
لایه‌خاردار، ۴۵۱
لایه‌دانه‌دار، ۴۵۲
لایه‌های بیوبلاست، ۷۶
لقاح، ۳۳، ۶۱
لقاح آزمایشگاهی، ۶۶، ۱۷۸
لگنچه‌کلیوی، ۳۱۸
لوله‌گوارش ابتدائی، ۲۸۶
لوله‌های منی‌ساز، ۵۱، ۳۳۱

م

مايع آمنیون، ۱۵۷، ۱۵۸
مايع زلالیه، ۴۴۳
متانفروز، ۳۱۸
متسفالون، ۴۰۰
مثانه و پیشابراه، ۳۲۶
مجاری تناسلی، ۳۳۳
مجاری تناسلی در جنس مذکر، ۳۳۳
مجاری وایران، ۳۳۱
مجرای اندولنفاتیک، ۴۲۸
مجرای حلزونی، ۴۲۸
مجرای دفران، ۳۳۱
مجرای شنوایی خارجی، ۴۳۴
محل قرارگیری کلیه، ۳۲۲
مخچه، ۴۰۱
مداخله‌کننده‌های اندوکرینی، ۱۷۷

قرص ضد بارداری مردان، ۶۶
قرص‌های ضد بارداری اورژانسی، ۶۶
قرنیه، ۴۴۲
قطعه اینترماگزیلاری، ۳۷۲
قوس حلقی دوم، ۳۵۳
قوس حلقی سوم، ۲۵۴
قوس‌های آئورتی، ۲۵۷
قوس‌های حلقی، ۳۵۱

ک

کالیکس‌های اصلی، ۳۱۸
کالیکس‌های فرعی، ۳۱۸
کام ثانویه، ۳۷۴
کانال‌های نیم‌دایره، ۴۲۸
کید و کیسه صفرا، ۲۹۹
کدون انتهای ترجمه، ۲۰
کژانیوسینوستوزیس، ۱۹۴
کژانیوشیزی، ۱۹۴
کژانیوفارنژیوما، ۴۰۶
کروماتین، ۱۹
کروموزوم‌های مشابه، ۳۵
کروموزوم X، ۳۱
کری حسی-عصبی، ۴۳۶
کری و ناهنجاری‌های گوش خارجی، ۴۳۶
کری هدایتی، ۴۳۶
کلوبوما، ۴۴۸
کلیه دائمی، ۳۱۸
کندروئیتین سولفات، ۲۴
کندروکرانیوم پره‌کوردال، ۱۹۲
کوتیلدون، ۱۵۱
کوریتیزون، ۱۷۷
کوربون بدون پرز، ۱۴۸
کوربون پرزدار، ۱۴۸
کیاسما، ۳۶
کیست‌های خارج سلومی، ۸۱
کیسه زرده ثانویه، ۸۱
کیسه زرده نهایی، ۸۱

گ

گاستروشیزی، ۳۰۸
گالاکتوزمی، ۴۶

عملکرد جفت، ۱۵۳
عملکرد کلیه، ۳۲۶
عنیه، ۴۳۹
عنکبوتیه، ۴۴۵
عوامل آندروژن، ۱۷۷
عوامل پاراکرین، ۲۳
عوامل پیام‌رسانی پاراکرین، ۲۵
عوامل تعدیل‌کننده، ۴۵
عوامل رشد فیبروبلاست، ۲۵
عوامل رونویسی، ۲۰
عوامل عفونی، ۱۷۲
عوامل قابل انتشار، ۳۱
عوامل محیطی، ۱۷۱

غ

غدد پستانی، ۴۵۵
غدد عرق، ۴۵۴
غده تیروئید، ۳۶۹
غده فوق‌کلیه، ۴۲۴
غربالگری سرم مادر، ۱۸۲
غشاهای جنینی در دوقلوها، ۱۵۸
غشاهای جنینی و جفت، ۱۴۶
غشاهای سروزی، ۱۳۱
غشاهای سینوویال، ۲۱۶
غشای هوسر، ۷۶

ف

فتوکروموسیتوماها، ۴۲۵
فتق اطراف جناغی، ۱۳۹
فتق مروی، ۱۳۹
فتق ناف‌فیزيولوژیک، ۱۵۶
فتق‌های دیافراگمی، ۱۳۹
فعالیت دو جانبه، ۲۰
فقدان ورید اجوف تحتانی، ۲۶۹
فناوری کمک باروری، ۶۶
فنیل‌کتونوری، ۴۶، ۱۷۸
فولیکول اولیه، ۴۹
فولیکول‌های گراف، ۴۸
فیبرونکتین، ۲۴
فیستول تیروگلوکوسال، ۳۶۸

نوروکرائیوم غشایی، ۱۹۱
نورولاسیون، ۱۰۵
نوکلئوزوم، ۱۹، ۲۹
نیمکره‌های مغزی، ۴۰۶

میلنسفالون، ۳۹۸
میلین دار شدن، ۳۹۲
میوز، ۳۵
میومتر، ۷۲

مرحله پروژسترونی، ۶۰
مرحله ترشحی، ۷۲
مرحله تمایز نیافته، ۳۳۳
مرحله خونریزی یا مرحله قاعدگی، ۷۲
مرحله دیپلوتن، ۴۸
مرحله فولیکولی، ۷۲
مرحله لاکونار، ۷۶

و

واژن، ۳۳۸
واکنش آکروزومی، ۶۳
واکنش زنجیره‌ای پلی مرز، ۷۰
ورید اجوف تحتانی دوگانه، ۲۶۹
وریدهای زردهای، ۲۶۵
وزیکل عدسی، ۴۳۹
وزیکول‌های گوشتی، ۱۰۷
ویتیلیگو، ۴۵۲
ویروس واریسلا، ۱۷۲
ویروس هرپس سیمپلکس، ۱۷۲
ویسروکرائیوم، ۱۹۳

ه

هابلوتید، ۳۸
هترو تاکسی، ۹۴
هتروکروماتین، ۱۹، ۲۹
هسته دمی، ۴۰۸
هسته عدسی شکل، ۴۰۸
همانژیوماهای مویرگی، ۱۲۰
همولوگ، ۳۴
هورمون تحریک کننده فولیکول، ۵۷
هورمون زردهای کننده، ۵۷
هورمون ضد مولرین، ۲۷
هولوپروژنسفال، ۹۴
هومئوباکس، ۱۲۲
هوموسیستین اوری، ۴۶
هیالورونیک اسید، ۲۴
هیپوتالاموس، ۴۰۴
هیپوسپادیاس، ۳۴۱
هیپوفیز حلقی، ۴۰۶
هیپوفیز یا غده رهبر، ۴۰۵
هیپوکندروپلازی، ۱۹۹

ی

یوپلوتید، ۳۸
یوکروماتین، ۱۹، ۲۹

ن

ناباروری، ۶۶
ناباروری مردانه، ۶۷
ناحیه شفاف، ۴۹
ناخن‌های انگشتان دست و پا، ۴۵۴
ناودان عصبی، ۱۰۵
ناهنجاری ایشتاین، ۲۴۷
ناهنجاری‌های پانکراس، ۳۰۳
ناهنجاری‌های پسین روده، ۳۱۲
ناهنجاری‌های چشم، ۴۴۸
ناهنجاری‌های رنگدانه‌ای، ۴۵۲
ناهنجاری‌های ساختاری، ۴۳
ناهنجاری‌های کروموزومی، ۳۷
ناهنجاری‌های مجرای زردهای، ۳۰۸
ناهنجاری‌های مربوط به دوقلوها، ۱۶۱
ناهنجاری‌های مری، ۲۹۱
ناهنجاری‌های معده، ۲۹۹
نای، ۲۷۹
نخاع، ۳۸۵
نردبان صماخی، ۴۲۸
نرم شامه، ۴۴۵
نزول بیضه‌ها، ۳۴۶
نزول تخمدان‌ها، ۳۴۸
نفوذ به تاج شعاعی، ۶۳
نفوذ به ناحیه شفاف، ۶۳
نقایص استرونوم، ۲۰۲
نقایص دستگاه وریدی، ۲۶۹
نقایص عرضی اندام، ۲۲۴
نقایص لوله عصبی، ۱۰۹
نقایص مثانه، ۳۲۸
نقایص هیپوفیزی، ۴۰۶
نمای خارجی در ماه دوم، ۱۲۴
نمونه گیری پرزهای کوریونی، ۱۸۲
نوارهای آمینیونی، ۱۵۷
نواقص چرخش روده، ۳۰۸
نواقص رحم و واژن، ۳۳۹
نواقص مادرزادی، ۱۲۶، ۱۶۶
نواقص مهره‌ای، ۲۰۱
نوروکرائیوم، ۱۸۹

مرز سومیتی طرفی، ۲۰۴
مری، ۲۹۱
مزانترها، ۲۸۷
مزانترهای قوس‌های روده‌ای، ۳۰۵
مزنسفالون، ۳۸۴، ۴۰۳
مزودرم، ۱۰۲
مزودرم بینابینی، ۱۱۵
مزودرم صفحه جانبی، ۱۱۶
مزودرم کنار محوری، ۱۱۱
مزونفروز، ۳۱۶
مسیر گسترش همگرا، ۲۷
مسیر Notch، ۲۴، ۲۹
مشتقات بن‌بست‌های حلقی، ۳۵۹
مشتقات سلول‌های ستیغ عصبی، ۱۰۹
مشتقات لایه زایای اندودرم، ۱۱۸
مشیمیه، ۴۴۲
معه، ۲۹۲
مغز، ۳۹۸
مغز خلفی، ۳۹۸
مفاصل لیفی، ۲۱۶
مگس سرکه، ۲۵
ملاج، ۱۹۲
ملاج قدیمی، ۱۹۲
مناطق شکننده، ۴۴
منطقه اتصال لیگاند، ۲۳
منطقه غیر ترجمه‌ای، ۲۰، ۳
منیسک‌ها، ۲۱۶
مو، ۴۵۳
مورفوژن، ۲۷
مولکول پیام‌رسان، ۲۳
مول هیداتید یفرم، ۸۳
مهار کننده بلوغ اوووسیت، ۴۸
مهره‌ها و ستون مهره‌ها، ۲۰۰
میان روده، ۳۰۱، ۳۸۶
میتوز، ۳۴
میکرواری، ۴۶
میکروسفالی، ۱۹۹
میکروفیلانته‌های اکتین، ۲۴

Fourteenth Edition

LANGMAN'S

Medical Embryology

T.W.Sadler

► 2019